

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУРСОВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАКТУЛОЗЫ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

С.Л. МАТУСЕВИЧ, И.В. МЕДВЕДЕВА

Efficacy of repeated treatment courses of lactulose as a component of complex therapy in patients with psoriasis

S.L. MATUSEVICH, I.V. MEDVEDEVA

Об авторах:

С.Л. Матусевич — зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», к.м.н.

И.В. Медведева — зав. кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», д.м.н., профессор

Представлены результаты комплексного исследования, проведенного у 117 больных псориазом в стадии прогрессирования. Установлено, что при прогрессировании псориаза отмечается избыточное накопление катаболического пула веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и моче на фоне активации систем элиминации эндотоксинов. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации взаимосвязана с наличием кишечной диспепсии и степенью тяжести дисбиоза. Включение в комплексную терапию больных с обострением псориаза лактулозы (Дюфалак, Solvey-Pharma) по 25 мл в течение 21 дня приводит к значимому улучшению микропейзажа толстой кишки, снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации и сопровождается выраженным клиническим эффектом.

Ключевые слова: псориаз, эндогенная интоксикация, дисбиоз, лактулоза.

The results of complex investigation performed in 117 patients with progressing psoriasis are reported below. It is estimated that in case of psoriasis progression there are evidences of an excessive accumulation of low and mean molecular substances of catabolic origin in plasma and urine that accompanies to activation of the endotoxin elimination system. The intensity of endotoxycosis syndrome is interrelated with the presence of the intestinal indigestion and the severity degree of dysbiosis. An addition of lactulose (Duphalac, Solvey-Pharma) to the complex therapy of patients with psoriasis aggravation using 25 ml of the drug solution for 21 days lead to significant improvement of the endoscopic picture in the large intestine, a reduction of endogenous intoxication severity and is accompanied by marked clinical benefit.

Key words: psoriasis, endogenous intoxication, dysbiosis, lactulose.

В настоящее время псориаз является самым распространенным хроническим дерматозом, которым страдают от 2 до 7% населения земного шара [4, 6]. Как медико-социальная проблема псориаз разделяет первое место с психическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [5]. Являясь универсальным по своей сути, синдром эндогенной интоксикации (ЭИ) оказывает негативное влияние на течение псориатического процесса и качество жизни пациентов, циркулирующие в крови эндотоксины способны блокировать рецепторный аппарат клетки и приводить к фармакорезистентности. В условиях кишечного дисбиоза, когда повышается интестинальная проницаемость, а бактериальная транслокация возрастает в несколько раз, с параллельным изменением

ее состава увеличивается риск развития ЭИ [1, 2]. В связи с этим комплексное изучение синдрома ЭИ и разработка возможных способов коррекции путем нормализации микрофлоры толстой кишки представляют значительный интерес в комплексном лечении псориаза [3].

Цель исследования: комплексная оценка синдрома ЭИ у больных псориазом, выявление взаимосвязи с нарушением микробиоценоза толстой кишки и клинической эффективности курсового использования лактулозы в составе комплексной терапии.

Материал и методы

Обследованы 117 пациентов с диагнозом псориаза в стадии прогрессирования процесса. Возраст больных составил от 18 до 59 лет (средний возраст $37,6 \pm 15,8$ года), длительность заболевания — $12,8 \pm 10,7$ года. Вульгарный псориаз диагностирован у 103 (88,03%) пациентов, псориатический артрит, подтвержденный рентгенологически, —

у 14 (11,26%). Ограниченный процесс зарегистрирован у 21 (17,94%) и распространенный у 96 (82,05%) пациентов, из которых у 19 (16,23%) больных поражение кожных покровов носило диффузный характер. Основную массу группы исследования представляли мужчины (65%), доля женщин составила 35%.

Критериями включения явилось: наличие клинически подтвержденного псориаза в стадии прогрессирования; ограниченный, распространенный или диффузный характер поражения кожных покровов; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Степень тяжести псориазического процесса в соответствии с международным индексом PASI — Psoriasis Area and Severity Index (индекс оценки степени тяжести псориаза) колебалась от 9,9 до 54 баллов и составила в среднем $17,37 \pm 6,4$ балла. К критериям исключения отнесены осложненные формы псориаза (экссудативный, пустулезный, эритродермический), стационарная и регрессивная стадии процесса; злокачественные новообразования и хронические заболевания внутренних органов инфекционно-аллергической природы. Контрольная группа была представлена 42 практически здоровыми лицами (15 женщин и 27 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $34,2 \pm 12,8$ года).

Наличие ЭИ оценивалось путем определения общего уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (Σ ВН и СММ), их отдельных составляющих (катаболический и анаболический пул) в плазме, на гликокаликсе эритроцитов и в моче. Коэффициент степени эндогенной интоксикации (КСЭИ) рассчитывался по формуле: $КСЭИ = (\Sigma$ ВН и СММ плазмы + Σ ВН и СММ эритроцитов) / Σ ВН и СММ мочи. Коэффициент элиминации (КЭ) рассчитывался по формуле: $КЭ = (\Sigma$ ВН и СММ плазмы) / Σ ВН и СММ мочи. Изучение микрофлоры кишечника проводили согласно приказу Минздрава России от 09.06.2003 № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003). Для оценки клинической эффективности лечения использовались общепринятые критерии клинической эффективности терапии псориаза (Кубанова А. А. и соавт., 2005).

Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался непараметрический U-критерий Манна—Уитни, для качественных признаков различия — метод χ^2 . Непрерывные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Суммарный уровень ВН и СММ в периферической крови у больных псориазом в стадии прогрес-

сирования дерматоза был в 1,95 раза выше аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,001$), составляя $0,621 \pm 0,262$ опт. ед. Наибольшую информативную значимость в оценке уровня ЭИ имеет катаболическая часть: продукты катаболизма белковых молекул, мочевины, креатин, креатинин, мочевиновая кислота, продукты пуринового обмена, а также нуклеотиды и их производные — метаболиты обмена нуклеопротеидов. Катаболический пул ВН и СММ в плазме крови пациентов с псориазом составлял $41,09 \pm 11,9\%$, что достоверно выше уровня в контрольной группе ($24,27 \pm 8,14\%$; $p < 0,01$).

У больных псориазом в стадии прогрессирования заболевания содержание Σ ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов составило $1,173 \pm 0,193$ опт. ед., что в 1,57 раза выше, чем в контрольной группе. При этом содержание катаболического пула составляло $76,59 \pm 2,25\%$, что достоверно выше показателей в контрольной группе — $0,732 \pm 0,089$ опт. ед. и $43,71 \pm 3,52\%$ ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о росте количества метаболитов, сорбированных на гликокаликсе эритроцитов, в фазе прогрессирования псориаза, что является компенсаторной реакцией.

Концентрация ВН и СММ в моче больных псориазом составила $1,929 \pm 0,695$ опт. ед. против $1,643 \pm 0,439$ опт. ед. в контрольной группе ($p < 0,001$). Содержание катаболического пула также достоверно превышало уровень в контрольной группе, составляя $67,76 \pm 3,85\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, в плазме крови больных псориазом уровень ВН и СММ повышен в среднем на 92%, а в моче — на 21%, что свидетельствует о задержке эндотоксинов в организме. У 22 (18,8%) пациентов КСЭИ составил менее 0,5, что свидетельствует об отсутствии ЭИ. У 68 (58,12%) больных регистрировалась 1-я стадия ЭИ (КСЭИ от 0,5 до 1,5), у 17 (14,52%) больных — 2-я стадия — накопления токсинов (КСЭИ от 1,51 до 2,5), у 10 (8,54%) больных — 3-я стадия. Таким образом, большая часть больных поступают в стационар при умеренной ЭИ и наметившейся тенденции к нарушению функционирования систем детоксикации.

Выраженность ЭИ при псориазе в фазе прогрессирования связана с распространенностью морфофункциональных изменений на коже и степенью тяжести псориазического процесса, оцененных интегральным индексом PASI (см. рис. 1). Полученный результат, скорее всего, связан с меньшим объемом образования эндотоксинов при ограниченном процессе, когда резервные системы организма компенсируют метаболические сдвиги.

Среднее содержание Σ ВН и СММ в плазме у пациентов с наличием дисбиоза толстой кишки (табл. 1) достоверно превышало аналогичный параметр группы с отсутствием изменений микропейзажа ($p < 0,01$) независимо от степени дисбиоза. Также дисбиоз сопровождается достоверным увеличе-

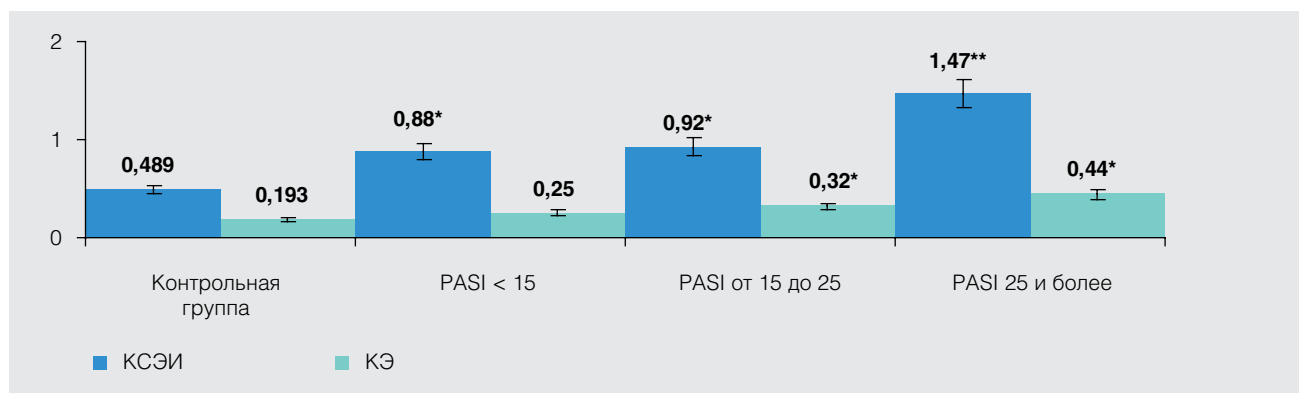


Рис. 1. Уровень КЭСИ и КЭ у больных псориазом в зависимости от индекса PASI.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с контрольной группой, двусторонний непараметрический U-критерий Манна—Уитни

Таблица 1

Уровень ВН и СММ, КЭСИ и КЭ у больных псориазом в фазе прогрессирования в зависимости от результатов бактериологического исследования копрокультуры ($n = 117$; $M \pm SD$)

Показатель	Микропейзаж не нарушен	Дисбиоз		
		I степень	II степень	III степень
Σ ВН и СММ (плазма), опт. ед.	$0,542 \pm 0,225$	$0,603 \pm 0,27^{**}$	$0,632 \pm 0,3^{**}$	$0,679 \pm 0,29^{**}$
Катаболический пул (плазма), %	$38,96 \pm 5,68$	$40,43 \pm 5,23^*$	$41,86 \pm 6,95^*$	$44,75 \pm 9,65^*$
Σ ВН и СММ (эритроциты), опт. ед.	$1,098 \pm 0,454$	$1,092 \pm 0,376$	$1,197 \pm 0,294$	$1,201 \pm 0,396$
Катаболический пул (эритроциты), %	$74,62 \pm 8,54$	$71,23 \pm 9,54$	$77,61 \pm 6,34$	$76,98 \pm 7,74$
Σ ВН и СММ (моча), опт. ед.	$1,967 \pm 0,576$	$1,945 \pm 0,467$	$1,718 \pm 0,387$	$1,678 \pm 0,569$
Катаболический пул (моча), %	$64,65 \pm 4,94$	$69,65 \pm 6,84^*$	$68,53 \pm 6,13^*$	$70,72 \pm 7,54^*$
КЭСИ	$0,89 \pm 0,043$	$0,97 \pm 0,053^*$	$1,09 \pm 0,064^*$	$1,11 \pm 0,058^{**\wedge}$
КЭ	$0,57 \pm 0,141$	$0,56 \pm 0,17$	$0,61 \pm 0,21$	$0,68 \pm 0,19^{\wedge}$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с группой без нарушения микрофлоры толстой кишки; \wedge — $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ — $p < 0,01$ — по сравнению с группой с дисбиозом I степени; двусторонний непараметрический U-критерий Манна—Уитни

нием содержания катаболического пула ВН и СММ в плазме и моче ($p < 0,05$). У пациентов с дисбиозом I и II степени КЭСИ достоверно выше ($p < 0,05$) среднего значения в группе без дисбиоза. При наличии дисбиоза III степени КЭСИ и КЭ достоверно превышают средние значения как в группе без изменений микрофлоры толстой кишки, так и в группе с дисбиозом I степени.

Таким образом, выраженность синдрома ЭИ статистически взаимосвязана с распространенностью и степенью тяжести псориазического процесса и степенью тяжести дисбиоза толстой кишки.

Лечебные мероприятия у всех больных псориазом проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями, 57 больных дополнительно к стандартной терапии получали лактулозу (Дюфалак) 25 мл 1 раз в сутки на протяжении 21 дня. Дюфалак® (Duphalac®) — препарат фармацевтической

компании Solvey-Pharma (Нидерланды), содержащий 67 г лактулозы в 100 мл сиропа, помимо этого в 100 мл сиропа содержится: < 11 г галактозы, < 7,5 г лактозы, < 2,5 г тагатазы, < 2 г эпилактозы и < 1 г фруктозы. Группа сравнения представлена 60 пациентами с псориазом в стадии прогрессирования, получавшими только стандартную терапию.

При определении маркеров ЭИ в плазме, на гликокаликсе эритроцитов и моче пациентов с псориазом в динамике лечения (табл. 2) обнаружилось, что использование в комплексной терапии больных псориазом в период прогрессирования лактулозы снижает выраженность синдрома ЭИ более значительно, чем проведение стандартной комплексной терапии. Следует обратить внимание, что даже использование лактулозы не приводит к снижению содержания Σ ВН и СММ в плазме, на гликокаликсе эритроцитов и в моче до значений контрольной

Таблица 2

Уровень ВН и СММ, КСЭИ и КЭ у пациентов с псориазом в фазе прогрессирования на фоне стандартной терапии и использования лактулозы ($n = 117$; $M \pm SD$)

Показатель	Стандартная терапия ($n = 60$)		Стандартная терапия + Дюфалак ($n = 57$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ΣВН и СММ (плазма), опт. ед.	$0,602 \pm 0,342$	$0,527 \pm 0,254^*$	$0,628 \pm 0,287$	$0,425 \pm 0,189^{***\wedge\wedge}$
Катаболический пул (плазма), %	$40,78 \pm 10,78$	$42,64 \pm 12,65$	$41,48 \pm 12,33$	$40,95 \pm 9,54$
ΣВН и СММ (эритроциты), опт. ед.	$1,128 \pm 0,2$	$1,204 \pm 0,158$	$1,199 \pm 0,149$	$1,023 \pm 0,136^{*\wedge}$
Катаболический пул (эритроциты), %	$75,87 \pm 4,34$	$69,76 \pm 9,87$	$76,98 \pm 3,65$	$55,78 \pm 8,87^{***\wedge}$
ΣВН и СММ (моча), опт. ед.	$1,865 \pm 0,587$	$1,995 \pm 0,603$	$1,976 \pm 0,467$	$1,893 \pm 0,67$
Катаболический пул (моча), %	$68,21 \pm 9,92$	$64,75 \pm 7,87$	$65,76 \pm 11,26$	$61,06 \pm 7,53$
КСЭИ	$1,10 \pm 0,46$	$0,943 \pm 0,47$	$1,049 \pm 0,492$	$0,764 \pm 0,409^{***\wedge\wedge}$
КЭ	$0,322 \pm 0,098$	$0,284 \pm 0,14$	$0,317 \pm 0,107$	$0,224 \pm 0,11^{*\wedge}$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — в динамике лечения, критерий Вилкоксона; \wedge — $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ — $p < 0,01$ — по сравнению с группой стандартной терапии, двусторонний непараметрический U-критерий.

группы. Среднее значение КСЭИ и КЭ составило $0,764 \pm 0,409$ и $0,224 \pm 0,115$, что достоверно ниже как исходных значений, так и соответствующих показателей группы сравнения.

На фоне стандартной терапии отсутствие клинического эффекта зарегистрировано у 2 (3,33%) пациентов, улучшение — у 19 (31,67%). Значительное улучшение, или полное разрешение псориатических эфлоресценций на 51% и более площади кожного покрова, отмечено у 28 (46,67%) пациентов, а клиническое разрешение, или полное исчезновение псориатической сыпи со всей поверхности кожного покрова с образованием вторичной гипер- или гипопигментации на местах бывших высыпаний, — у 11 (18,33%). В группе с включением в состав комплексной терапии лактулозы отсутствие клинического эффекта не зарегистрировано ни в одном случае.

Улучшение наблюдалось у 7 (12,28%) пациентов, что достоверно меньше, чем на фоне стандартной терапии ($p < 0,05$). Значительное улучшение зарегистрировалось у 22 (38,6%) пациентов, клиническое разрешение — у 23 (40,35%), что достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

По нашему мнению, полученные результаты связаны с улучшением детоксикационной функции кишечника на фоне назначения лактулозы, подтверждением чего служат данные повторного бактериологического исследования копрокультуры (рис. 2). Изменения микробиоценоза отмечались у 26,32% пациентов с псориазом, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, где частота дисбиоза практически не снизилась и составила 61,67%.

Таким образом, включение лактулозы в состав комплексной терапии псориаза в фазу прогресси-

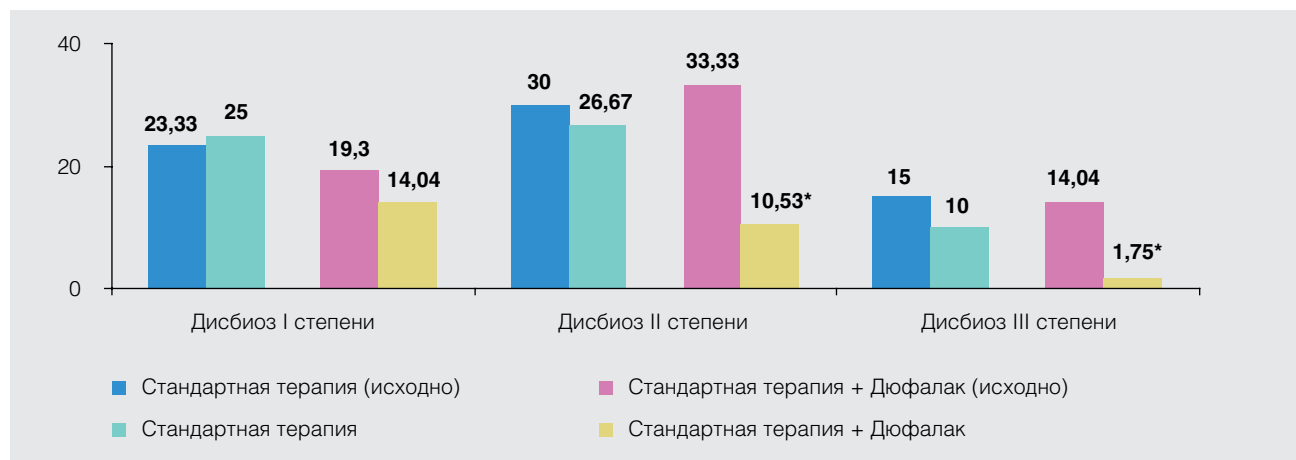


Рис. 2. Частота выявления дисбиоза кишечника у пациентов с псориазом по данным микробиологического исследования содержимого толстой кишки на фоне лечения.

* — $p < 0,05$ — по сравнению с группой стандартной терапии, метод χ^2

рования приводит к достоверному увеличению частоты регистрации клинического разрешения псориатического процесса и достоверно более низкому уровню индекса PASI, который составил $1,35 \pm 0,68$, в то время как в группе без лактулозы $5,61 \pm 3,18$.

Выводы

1. Фаза прогрессирования псориаза характеризуется избыточным накоплением катаболического пула ВН и СММ в плазме и моче на фоне увеличения КЭ, что свидетельствует о наличии у данной категории больных синдрома ЭИ в стадии компенсации.

2. Выраженность синдрома ЭИ статистически взаимосвязана с распространенностью и степенью тяжести псориатического процесса, наличием кишечной диспепсии, степенью тяжести дисбиоза.

3. Использование в комплексной терапии больных псориазом в период прогрессирования лактулозы (Дюфалак, Solvey-Pharma) по 25 мл на протяжении 21 дня способствует достижению значительного положительного клинического эффекта, сопро-

вождается значимым улучшением микропейзажа толстой кишки, снижает выраженность синдрома эндогенной интоксикации.

Литература

1. Глыбочко Г.Х. Оптимизация фармакотерапии больных псориазом, ассоциированным с эндогенным токсикозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007; 26.
2. Копытова Т.В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Нижний Новгород, 2007; 40.
3. Свистунов А.А., Глыбочко Г.Х. О биологических механизмах эндогенного токсикоза при псориазе. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии. М., 2006; 112—113.
4. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. В 2 томах. М.: Медицина, 2006.
5. Krueger J. G. I., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 30—36.
6. Langley R. G. B., Krueger G. G., Griffiths C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 18—23.