

В.А. Охлопков, А.И. Новиков, А.В. Кононов, Ю.А. Андриюшкова, И.В. Осе.

## **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ГЛУТОКСИМ®**

Омская государственная медицинская академия, Омск, ЗАО «ФАРМА ВАМ»

**В статье приведены результаты комбинированной терапии больных вульгарным псориазом с включением препарата Глутоксим®. В открытом когортном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании доказана более высокая эффективность комбинированной терапии в сравнении со стандартной схемой лечения. Проведенная оценка отдаленных результатов терапии иллюстрирует стойкость и полноту ремиссии, индуцированной терапией с включением препарата Глутоксим®.**

**Ключевые слова:** псориаз, комбинированная терапия, Глутоксим®

V. A. Okhlopov, A.I. Novikov, A.V. Kononov, J.A. Andrijushkova., I.V. Ose

## **LATE FATES OF COMBINED THERAPY OF PSORIASIS PATIENTS WITH INCLUSION OF PREPARATION GLUTOXIM®**

State Medical Academy, Omsk

**This article represents the results of combined therapy of psoriasis vulgaris patients with inclusion of preparation Glutoxim®. Due to the cohort prospective randomized controlled study superior efficacy of combined therapy was proved vs. standard treatment regimen. Estimation of late fates of such a therapy illustrates stability and plenitude of remission, induced by the therapy with inclusion of preparation Glutoxim®.**

**Key words:** psoriasis, combined therapy, Glutoxim®.

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов и характеризуется длительным рецидивирующим течением [1-3]. В основе заболевания лежит нарушение процессов клеточного обновления с повышением пролиферации эпидермальных клеток и снижением их апоптотической

активности [4-6], что приводит к нарушению дифференцировки кератиноцитов. накоплению их в верхних слоях эпидермиса и акантотическим разрастанием с формированием эпидермо-дермальных папул, составляющих клиническую картину псориаза [7-10].

В настоящее время не существует единого универсального подхода к лечению псориаза. Широко используются препараты, обладающие противовоспалительным и антипролиферативным эффектами: кортикостероиды, цитостатики [2,11]. В связи с этим представляют интерес сообщения о включении в стандартные схемы лечения псориаза нового негормонального отечественного лекарственного препарата Глутоксим<sup>®</sup> (производитель ЗАО «ФАРМА ВАМ», г. Москва). Глутоксим<sup>®</sup> обладает иммуномодулирующим и цитопротекторным эффектами, влияет на клеточный метаболизм, потенцирует действие антибактериальных и противовирусных препаратов, оказывает дифференцированное воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки [12].

В проводившихся ранее клинических исследованиях установлена высокая частота достижения ремиссии псориатического процесса при включении препарата Глутоксим<sup>®</sup> в схемы терапии больных в прогрессивную стадию псориаза [13]. Вместе с тем, купирование обострения заболевания является лишь одной из задач терапии дерматоза. Не менее важной является также стойкость достигнутой ремиссии, что обеспечивает улучшение качества жизни больных псориазом.

**Цель исследования** – оценить отдаленные результаты комбинированной терапии больных псориазом с включением препарата Глутоксим<sup>®</sup>.

#### **Материалы и методы.**

Исследование было проведено в дизайне открытого проспективного рандомизированного контролируемого.

Протокол исследования был одобрен локальным научным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии включения в исследование:* пациенты с прогрессивной стадией вульгарного псориаза (бляшечная и каплевидная формы) мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:* наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов, осложненные формы псориаза, нарушение режима лечения, осложненный аллергологический анамнез, алкоголизм, наркомания, прием сопутствующих лекарственных препаратов, помимо назначенных врачом-исследователем, которые могут влиять на течение основного заболевания.

Все пациенты обследованы клиническими методами, диагноз обосновывался на анализе анамнестических данных и клинического течения дерматоза. Тяжесть псориаза оценивалась согласно критериям PASI [8].

Помимо этого, проводилось взятие кожных биоптатов через 21 день от начала терапии у больных, в терапии которых удалось достичь лишь стационарной стадии дерматоза. Перед взятием биопсии проводилась местная инфильтрационная анестезия 0,5% раствором новокаина 2-3 мл с помощью тонкой иглы, вводимой в область папулы. После проведения анестезии кожный покров в зоне папулы растягивали параллельно естественным линиям кожи и устанавливали дерматом. Чтобы дерматом достиг достаточно глубоких слоев кожи, его вводили вращательными движениями. Затем приподнимали биопсированный кусочек пинцетом и основание биоптата подрезали остро отточенным скальпелем. Образовавшуюся рану сшивали одним шелковым швом.

Биоптаты кожи фиксировали в 10%-ном забуференном растворе формалина (рН 7,2-7,4). Проводку и заливку материала в парафин выполняли по общепринятой методике с последующим ориентированием кусочков с целью получения срезов, перпендикулярных поверхности кожи. Из каждого блока приготавливали 10-12 срезов, помещая их на стекла, обработанные поли-L-лизинном с целью повышения адгезивных свойств парафиновых срезов. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Приготовление красителей, буферных растворов и технику окраски проводили по прописям, приведенным в соответствующих руководствах [14]. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на фотомикроскопе NIKON Eclipse 400.

В зависимости от схемы лечения все пациенты были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 47 больных (37 бляшечным и 10 каплевидным) псориазом, комплексное лечение которых было дополнено Глутоксимом<sup>®</sup>. В контрольную группу вошли 48 пациентов с псориазом (38 бляшечным и 10

каплевидным), лечение которых проводилось с использованием только стандартных методов лечения.

Размер выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывался по формуле [15]:

$$N = \frac{[p_1 \times (100 - p_1)] + [p_2 \times (100 - p_2)] \times 7,9}{(p_2 - p_1)^2}$$

N- число больных, которое требуется для получения достоверности выводов;

$p_1$  - ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса для одной из сравниваемых групп;

$p_2$  - ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой из сравниваемых групп;

За клинически значимый результат нами принималось различие в частоте наступления выздоровления, как минимум, на 10%:

$$N = \frac{[100 \times (100 - 100)] + [90 \times (100 - 90)] \times 7,9}{10^2} = 71,1 = 71 \text{ пациент}$$

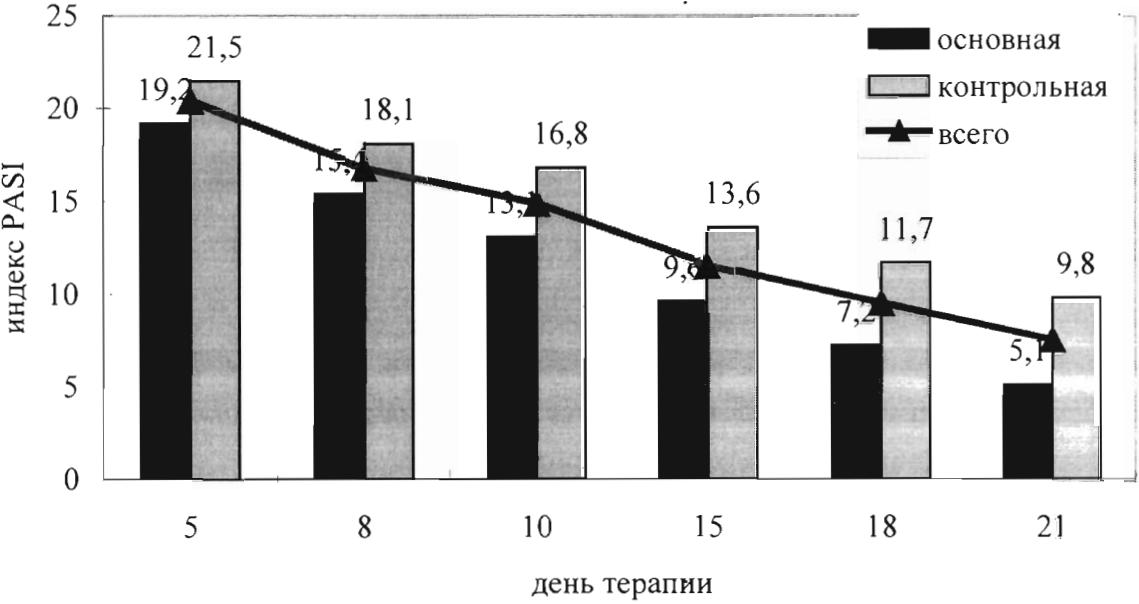
При лечении больных основной и контрольной групп был реализован принцип комплексной терапии. В зависимости от формы патологического процесса она включала назначение внутривенной инфузии раствора тиосульфата натрия, инъекций витамина С, антигистаминных препаратов (диазолин 0,1; тавегил 0,001). Наружно применялись серно-салициловая, нафталановая, дегтярная и папавериновая мази в соответствующих концентрациях. Проводилась фотохимиотерапия с аммифурином по 4-х дневной схеме, экспозиция 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 трехкратно (PUVA с частотой волны 320-400 нм) или ультрафиолетовое облучение (UV-B - 290-320 нм.) кожи 15 сеансов на курс.

За время проведения исследования нежелательных эффектов препарата Глутоксим выявлено не было. Комплаентность составила 100% по всем препаратам схемы.

### **Полученные результаты и их обсуждение.**

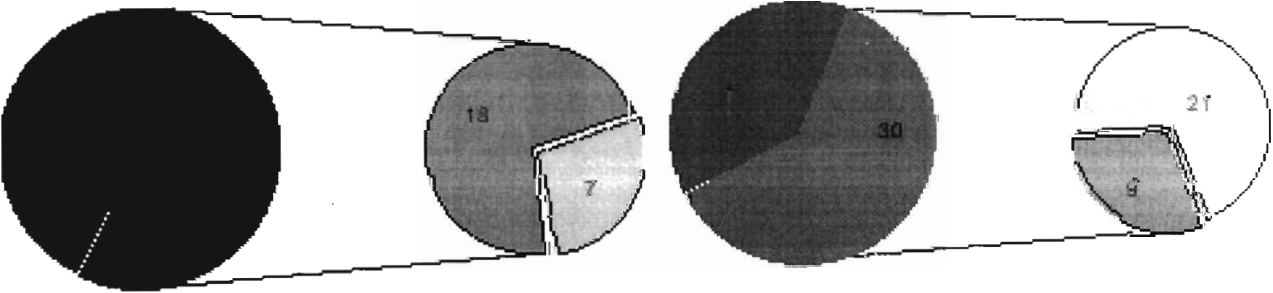
Нами был отмечен более высокий клинический эффект комбинированной терапии за счет более быстрого разрешения патологического процесса (рис. 1).

**Рис. 1.** Динамика индекса PASI больных основной и контрольной групп под



влиянием проводимой терапии.





На 21 день от начала терапии регрессивная стадия была достигнута у 22 пациентов основной группы и 18 контрольной. При достижении к этому сроку лишь стационарной стадии проводилось повторное гистологическое исследование кожных биоптатов (рис. 2).



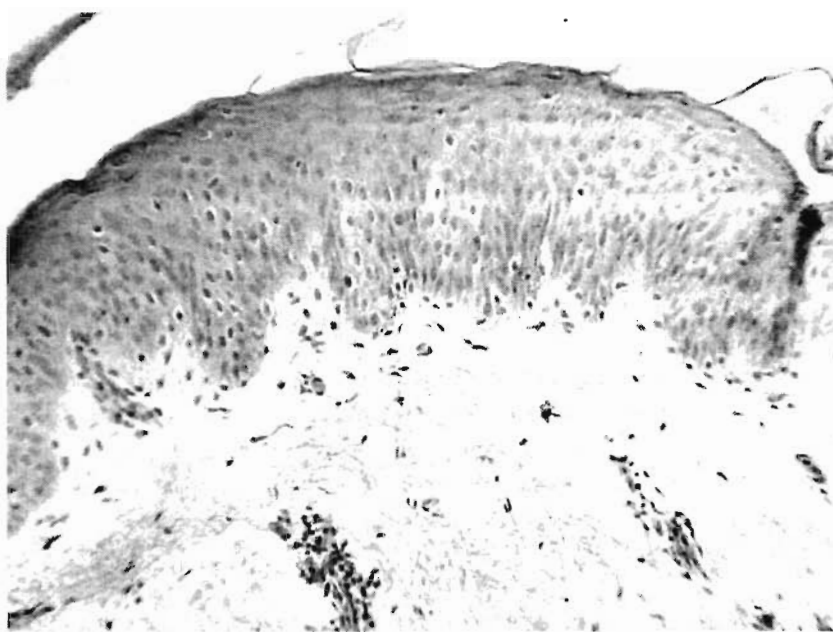
**Основная группа**

**Контрольная группа**

**Рис. 2.** Результаты терапии (21 день наблюдения).

	Регрессивная стадия (клинически)
	Стационарная стадия (клинически)
	Стационарная стадия (гистологически)
	Стадия минимальной активности (гистологически)

Гистологическая картина кожных биоптатов 18 пациентов основной группы и 9 контрольной характеризовалась отсутствием фигур митоза в супрабазальных слоях эпидермиса, с наличием единичных делящихся клеток базальном слое. Отмечался умеренный, в ряде случаев выраженный, гиперкератоз. Отсутствовали признаки паракератоза. Проплиферация эпидермальных выростов охарактеризованная как невыраженная, соответствовала слабой степени выраженности акантоза. Сосочки дермы теряли свою колбообразную форму, содержали полнокровные сосуды. Периваскулярные инфильтраты в пределах сетчатого и сосочкового слоев дермы, как правило, скудные, состояли из лимфоцитов, макрофагов с примесью фибробластов. Отмечались единичные лимфоциты в шиповатом слое эпидермиса. Описанная гистологическая картина подтверждала отсутствие признаков активности псориаза и соответствовала клинически-диагностированной стационарной стадии (рис. 3).



*Рис. 3.* Гистологическая картина кожного биоптата из зоны папулы больного в стационарную стадию вульгарного псориаза. Окраска гематоксилином-эозином, х 200.

У 7 больных основной группы и 21 больного контрольной при гистологическом исследовании кожных биоптатов был выявлен умеренный гиперкератоз, клетки рогового слоя эпидермиса с эозинофильной окраской, как правило, содержали палочковидные ядра. Пролиферация эпидермиса расценивалась как умеренно выраженный акантоз. Сосочки дермы, колбообразной формы, содержали извитые сосуды, вокруг которых располагались мононуклеарные клетки воспалительного инфильтрата. Единичные лимфоциты встречались интраэпидермально, при этом выраженной их миграции в пласт эпидермиса не отмечалось. В сетчатом слое дермы отмечались полнокровные сосуды, вокруг которых располагались лимфо-макрофагальные инфильтраты. Одним из характерных признаков у пациентов этой группы являлось отсутствие субкорнеальных микроабсцессов и нейтрофильных лейкоцитов в составе

воспалительного инфильтрата. Такая гистологическая картина свидетельствовала о наличии минимальных признаков прогрессирования процесса (рис. 4).



*Рис. 4.* Гистологическая картина кожного биоптата больного в стадию минимальной активности вульгарного псориаза. Окраска гематоксилином-эозином x 400.

Несоответствие гистологических признаков клинически диагностированной стационарной стадии псориаза можно расценивать как промежуточную фазу регресса псориатической папулы, которая помогает в оценке эффективности проводимой терапии. Вне зависимости от схемы терапии обострение в ближайшие 6 месяцев было отмечено у 22 из 28 больных с наличием признаков минимальной активности по результатам биопсийного исследования.

На 28 день от начала терапии регрессивная стадия была достигнута у 29 (61,7%) пациентов основной группы и 23 (47,92%) – контрольной; на 35 день - у 36 (76,6%) и 29 (60,42%) обследованных соответственно. Среднее значение PASI к 28



дню наблюдения составило  $6,92 \pm 0,67$ ед. у больных основной группы и  $9,14 \pm 1,93$ ед в группе контроля; к 35 дню -  $4,84 \pm 0,72$ ед. и  $7,76 \pm 2,8$ ед. соответственно.

При проведении обследования пациентов основной и контрольной групп через 6 месяцев после лечения выявлено, что обострение заболевания возникло у 9 (19,15%) человек, в комплексную терапию которых был включен препарат Глутоксим и у 14 (29,17%) обследуемых в группе контроля. Из них клиническая картина бляшечной формы псориаза наблюдалась у 8 (88,89%) пациентов, а каплевидная у 1 (11,11%) обследуемого, причем рецидив каплевидной разновидности пациент связывал с обострением хронического тонзиллита. В контрольной группе обострение процесса отмечалось у 11 (78,57%) больных бляшечным псориазом и у 3 (21,43%) – каплевидным. У всех этих пациентов на момент обследования регистрировалась прогрессивная стадия патологического процесса. Среднее значение PASI составило  $21,76 \pm 0,8$ ед.. В основной группе значение PASI составило  $20,18 \pm 0,6$ ед, в контрольной группе значение PASI-  $23,34 \pm 0,4$ ед. Следовательно, включение препарата Глутоксим снижало частоту возникновения рецидива в течение 6 месяцев в 1,5 раза при сравнении со стандартной терапией.

Через 12 месяцев от момента лечения случаи обострения заболевания наблюдались у 38 человек: 16 (34,04%) в основной группе и 22 (45,83%) в контрольной. Причем у 3 пациентов основной группы и у 12 в группе контроля рецидив патологического процесса отмечался повторно. Среднее значение PASI в основной группе составило  $20,84 \pm 0,8$ ед., в контрольной -  $22,96 \pm 0,7$ ед.

**Заключение.** Комплексная терапия с включением препарата Глутоксим позволяет добиться более быстрой и стойкой ремиссии. Под влиянием комбинированной терапии удалось перевести практически всех пациентов в

регрессивную или гистологически подтвержденную стационарную стадию, что позволило по сравнению со стандартной терапией обеспечить отсутствие обострений заболевания в течение года у 66% больных.

Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить о высокой эффективности комбинированной терапии с включением препарата Глутоксим как в купировании обострения заболевания, так и в предотвращении рецидивов псориаза.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

- 1.Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. М. Медицина, 1999. Т.1.- 880с.
- 2.Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазная болезнь. Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2002. – 200с.
- 3.Nickoloff J. B. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? J. Clin. Invest.1999.–V.104.–№9.–P.1161–1164.
- 4.Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А., Правдина О.В. и др. Иммунохимические исследования при псориазе. Вестник дерматологии и венерологии. 2003. №3. – С. 26 – 28.
- 5.Raskin C.A. Apoptosis and cutaneous biology. J. Am. Acad. Dermatol.1997.–V.36.–P.885–896.
- 6.Wrone-Smith T., Johnson T., Nelson B. et al. Discordant expression of Bcl-x and Bcl-2 by keratinocytes in vivo.Am.J.Pathol.,1995.V.146.5.:1079-1088
- 7.Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориазная болезнь. Ч. 1, 2.- Саратов.1992. – 175с.
- 8.Шилов В.Н. Псориаз. М.:Медицина. 2001. - 303с.

9. Grousson J., Ffrench M., Concha M. et al. CD40 Ligation Alters the Cell Cycle of Differentiating Keratinocytes. *J. of Investig. Dermatol.* 2000. – V. 114. – P. 581–586.
10. Wrone-Smith T., Mitra R.S., Thompson C.B. et al. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. *Am. J. Pathol.* 1997. V. 111.: 255.
11. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения. *Русский медицинский журнал.* 1998. том 6. № 20 (80). - 1318-1323.
12. Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А., Правдина О.В. и др. Эффективность Глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза. *Росс. журнал кож. и вен. болезней.* 2003. - №1. – С. 38 - 41.
13. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника: Руководство. М.: Медицина, 1996. – 544с.
14. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos. *Rev. Invest. Clin.* 1998. - 50: 435-440.