

На правах рукописи

СОЛЯТОВА ВАЛЕРИЯ МИХАЙЛОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА С УЧЕТОМ ИЗМЕНЕНИЙ
ЛИПИДНОЙ ПЛЕНКИ КОЖИ В ОКОЛОГОДОВОМ РИТМЕ**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
(г. Томск)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Дмитрук Вадим Степанович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Позднякова Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Козулин Евгений Александрович

Ведущая организация: Омская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2009 года в ____ часов на
заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском
государственном медицинском университете Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, Красный
проспект, 52; тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Новосибирского
государственного медицинского университета Росздрава

Автореферат разослан « ____ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Псориаз – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи (Drew G. S., 2000; Naldy L., Peli L., Parazzini F. et al., 2001). Согласно статистическим данным, этой патологией страдает от 1 % до 8 % населения земного шара (Довжанский С. И., 1992; Шахтмейстер И. Я., 1995). В регионах с холодным и влажным климатом процент лиц, болеющих псориазом, возрастает. Учащаются случаи тяжелых форм, трудно поддающихся лечению и приводящих к инвалидизации больных, с частыми и продолжительными рецидивами (Милевская С. Г., 1996; Фицпатрик Т. и соавт., 1999; Guenther L., 2000; Krueger G. G., Feldman S. R., 2000).

Псориаз не влияет на продолжительность жизни, однако характеризуется худшим качеством жизни в сравнении с такими тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями, как онкологические и диабет (Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н. и соавт., 2007).

Немаловажную роль в патогенезе псориаза отводят изменениям иммунной, эндокринной системы, а также нарушениям различных видов обменных процессов в организме (Бутов Ю. С., Хрусталева Е. А., 1999; Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н., 1999; Andersen S., Sjursen W., 1994; Ryborg A. K., Gron B., 1995). Несмотря на многочисленные исследования патогенеза псориаза, на современном этапе изучения его особенностей отсутствует идентификация биоритмологических закономерностей с теми или иными сезонными формами данного заболевания, в том числе это касается динамических изменений в биохимическом статусе больных. В рамках проблемы биоритмологической адаптации особого внимания заслуживают окологодовые ритмы или сезонные ритмы, представляющие собой биологические колебания с периодом равным одному году. Их целевой функцией является приспособление организма к изменениям условий внешней среды в различные сезоны.

Наиболее эффективным является комплексный подход к терапии псориаза, сочетающий в себе применение кроме средств, оказывающих системное лечебное действие, лекарственных форм для местного применения, улучшающих регенеративные процессы непосредственно в коже (Скрипкин Ю. К. и соавт., 1999). В этой связи особое внимание привлекают препараты, в состав которых входят вещества некортикостероидного происхождения и природные лекарственные компоненты. Они обеспечивают высокий

терапевтический эффект, большинство не вызывают нежелательных явлений или осложнений, и пациенты хорошо их переносят. Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что дальнейшая разработка способов лечения псориаза с учетом его биоритмологических характеристик с использованием в терапии средства «Карталин» имеет как научную, так и практическую значимость.

Цель исследования. Оптимизация терапии различных сезонных вариантов псориаза с учетом изменений липидной пленки кожи в окологодовом ритме.

Задачи исследования:

1. Выявить закономерности изменений показателей липидной пленки кожи в окологодовом ритме у здоровых людей.

2. Выявить закономерности изменений показателей липидной пленки кожи в окологодовом ритме у больных псориазом с различными сезонными вариантами заболевания.

3. Оценить связь индекса PASI с изменяющимися показателями липидной пленки кожи в окологодовом ритме у больных псориазом.

4. Определить критерии эффективности терапии различных сезонных вариантов псориаза с применением средства «Карталин».

Научная новизна. Впервые установлено, что у здоровых людей имеются сезонные изменения показателей липидной пленки кожи. Показано, что максимально высокий уровень фосфолипидов отмечается в летнее время года, самое высокое содержание холестерина и эфиров холестерина в зимний период, самое высокое содержание триглицеридов отмечено весной, жирные кислоты находятся практически на одном уровне в течение всего года.

Показано, что в составе липидной пленки кожи при весенне-летнем варианте псориаза увеличивается уровень фосфолипидов, холестерина и эфиров холестерина во все сезоны года. Уровень жирных кислот и триглицеридов уменьшается. Выявлено, что при осенне-зимнем варианте псориаза отмечаются такие же изменения, но увеличение содержания фосфолипидов и эфиров холестерина выражено в большей степени, чем у больных с весенне-летним вариантом псориаза. Впервые установлена и дана характеристика корреляционных взаимоотношений между показателями липидной пленки кожи и клиническими проявлениями псориаза.

Практическая значимость. Для коррекции выявленных нарушений обоснован и внедрен метод лечения больных псориазом с использованием

средства «Карталин». Доказано, что применение наружных средств, нормализующих состав липидной пленки кожи, особенно при осенне-зимнем варианте псориаза, повышает эффективность терапии данного дерматоза.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели, характеризующие структуру поверхностной липидной пленки кожи у пациентов, страдающих псориазом, изменяются в окологодном ритме и отличаются от сезонных колебаний состава липидной мантии у здоровых людей.

2. У больных псориазом имеются корреляции между клиническими проявлениями и показателями липидов поверхностной липидной пленки кожи.

3. Применение средства «Карталин» в комплексном лечении больных псориазом с различными сезонными вариантами позволяет проводить коррекцию выявленных нарушений, что и приводит к повышению эффективности терапии.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на: V международной конференции дерматовенерологов «Новые аспекты дерматовенерологии: наука и практика» (Алматы, 2008), Втором конгрессе дерматовенерологов России (Санкт-Петербург, 2007), VII межрегиональной научно-практической конференции «Дальневосточная осень» (Владивосток, 2008), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры дерматовенерологии ИГМУ (Иркутск, 2006), конференциях «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2008), «Актуальные вопросы дерматологии и венерологии» (Кемерово, 2003; Томск, 2006).

Материалы диссертации обсуждены на заседаниях Томского, Кемеровского и Омского филиалов Российского общества дерматовенерологов (2006, 2007, 2008), а также на заседании кафедры дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2008).

Внедрение результатов исследования. Разработанный способ лечения больных псориазом с различными сезонными вариантами с учетом изменений показателей липидной пленки кожи в окологодном ритме внедрен в практику клиники кожных и венерических болезней Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), поликлиники № 8 (г. Томск); применяется в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, четыре из них – в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, описания собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и указателя литературы. Работа изложена на 105 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 13 рисунками. Указатель литературы состоит из 198 источников (149 отечественных и 49 иностранных авторов). Весь материал собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В программу исследования вошли 140 больных псориазом. В зависимости от метода лечения все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 70 пациентов, которые получали стандартное лечение с местным применением средства «Карталин». Во вторую группу вошли 70 пациентов, которые получали стандартную терапию с местным лечением индифферентными мазями (крем Унны) и 2-процентной салициловой мазью.

В 1 группе пациентов, получавших стандартное лечение с местным применением средства «Карталин», было 38 (54,28 %) мужчин и 32 (45,72 %) женщины.

Во 2 группе пациентов, получавших стандартное лечение с местным применением 2-процентной салициловой мази, крема Унны, было 34 (48,57 %) мужчины и 36 (51,43 %) женщин. У всех больных был диагностирован вульгарный псориаз, стационарная стадия. Все больные были в возрасте от 30 до 40 лет.

В группу сравнения вошли 100 практически здоровых людей, которая состояла из 45 (45 %) мужчин и 55 (55 %) женщин в возрасте от 30 до 40 лет.

Пациенты были обследованы в клинике кожных и венерических болезней Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) и поликлинике № 8 г. Томска в период с 2002 по 2007 год. Все исследования проведены с учетом нормативных документов и одобрены комитетом по биомедицинской этике Сибирского государственного медицинского университета.

Критерии включения были следующими: клинически установленный диагноз псориаз; возраст 30 – 40 лет; нормальный и комбинированный тип кожи; наличие сезонных чередований рецидивов и ремиссий псориаза; информированное согласие больного.

Критерии исключения были следующими: соматические заболевания (атеросклероз, болезни печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, кишечника), влияющие на липидный обмен; эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром); другие кожные заболевания; психические заболевания; наркотическая, алкогольная зависимость; прием гормональных препаратов.

Материалом исследования поверхностной липидной пленки кожи послужил смыв с кожи разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов. Исследование выполнено на базе Центральной научной исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

С целью оценки клинической эффективности проводимой терапии использовали индекс PASI, с помощью которого определяли площадь пораженной поверхности тела и интенсивность основных клинических проявлений псориаза: эритемы, инфильтрации, шелушения и зуда. Выраженность симптомов псориаза оценивалась по балльной системе. Индекс PASI: от 0 до 10 баллов – легкое течение псориаза; от 10 до 50 баллов – средней тяжести псориаз; более 50 баллов – соответствует тяжелому течению псориаза. Критерием клинической эффективности назначенного лечения являлось уменьшение показателей индекса PASI: на 75 % и более от исходного показателя – выраженное улучшение клинической картины; на 74–50 % – удовлетворительное улучшение; на 49–25 % – незначительное улучшение; менее 25 % – без видимого улучшения. Суммарный итоговый индекс PASI равен сумме локальных и может изменяться от 0 до 72 баллов (Кочергин Н. Г., Игнатъев Д. В., 2005).

Лабораторное исследование включало определение содержания нейтральных липидов в составе поверхностно-липидной пленки кожи по сравнению с таковыми показателями здоровых в окологодном ритме. Для проведения исследования липидного спектра кожи служил спиртовой экстракт липидных компонентов поверхностной липидной пленки (ПЛП) кожи с псориатических бляшек (ПБ). За сутки до исследования больным запрещалось использовать мази. В день взятия материала исследуемая поверхность

обрабатывалась спиртом. Через 2 часа, когда ПЛП кожи полностью восстанавливалась, осуществляли забор материала с помощью ватного тампона, смоченного в 96-процентном растворе спирта. При этом использовалась локализация (разгибательная поверхность локтевого и коленного сустава), площадь исследования составляла 5 см × 5 см (Огородова Л. М. и соавт., 2003). Далее липиды экстрагировали по методу J. Folch (1957). Из пробы по методу J. Folch выделяли липидный экстракт. Полученный экстракт в количестве 0,5 мл выпаривали на водяной бане при температуре 60 °С насухо, а сухой осадок растворяли в 0,1 мл гептана. Далее проводили разделение липидов методом тонкослойной хроматографии. Этот метод является точным и доступным, позволяет проводить качественный и количественный анализ спектра липидов. Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках «Sorbfil» размером 10 см × 15 см. Разделение нейтральных липидов проводили в системе растворителей гексан/этиловый эфир/этилацетат в соотношении 20 : 5 : 0,375, соответственно. За час до начала хроматографии готовили хроматографические камеры. При помощи стеклянного капилляра наносили весь объем экстракта на пластинки в виде полосы 1,5–2 см на расстоянии 1,5 см от края пластины. Затем помещали их в хроматографические камеры на 40 минут и высушивали на воздухе. Для проявления фракций опрыскивали пластинки 2-процентным спиртовым раствором фосфорно-молибденовой кислоты и высушивали в сушильном шкафу при температуре 100 °С. Хроматограммы сканировали. С помощью специально разработанного программного обеспечения проводилось построение графика распределения интенсивности окраски полос по длине пластинки с расчетом конечных результатов в относительных процентах с дальнейшим пересчетом на мг %.

Методы лечения. Стандартная терапия включала в себя назначение гипосенсибилизирующих препаратов, дезинтоксикационных средств, витаминов: натрия тиосульфат (30 %) по 10,0 мл внутривенно, ежедневно № 10; супрастин (25 мг) по 1 таблетке 2 раза в день, ежедневно № 5; кислота никотиновая (1 %) по 1,0 мл внутримышечно, ежедневно № 10. Отличие в группах было по методам наружной терапии: средство «Карталин» – в первой группе и 2-процентная салициловая мазь или крем Унны – во второй.

Средство «Карталин», сертификат соответствия № 6297906 (М. Г. Карталов, 1999), производитель – ООО "Астрофарма", Россия, г. Томск. «Карталин» представляет собой космецевтическое средство. Состав: солидоловая основа; лекарственные травы – череда, ромашка; витамины А и D;

лизоцим; мед пчелиный; масла – эвкалиптовое, лавандовое; салициловая кислота.

Фармакологические действия: кератолитическое, противовоспалительное и регенерационное. Рекомендации по применению: средство наносили 2 раза в сутки (утро и вечер) на область псориазных бляшек тонким слоем, слегка втирая, не покрывая пленкой. В комплексе назначали гипосенсибилизирующие, антигистаминные средства, витамины.

Статистическая обработка результатов исследований. Результаты исследования обрабатывали с использованием методов статистического анализа (Славин М.Б., 1989). Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова). Для каждой выборки вычисляли средневывборочные характеристики: \bar{X} – среднее арифметическое, m – ошибка средней. В случае, где закон распределения случайных величин исследуемых показателей являлся нормальным (параметрическим), для сравнения средних величин изучаемых параметров использовали критерий Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества оказывалась $< 5\%$ ($p < 0,05$). Показатели, значения которых не подчинялись нормальному закону распределения, были обработаны с помощью методов непараметрической статистики – критерия Манна-Уитни для независимых показателей и критерия Вилкоксона – для связанных. Результаты в данном случае представляли в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей $Me (Q_1-Q_3)$.

Для выявления функциональных взаимосвязей между группами изучаемых параметров применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (Лакин Г. Ф., 1980; Гланц С., 1998; Боровиков В., 2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с псориазом наиболее часто регистрировались случаи с длительностью заболевания от 1 до 10 лет, в первой группе больных их количество составляло 35 (50 %) и во второй – 40 (57,14 %).

Меньше всего в исследуемых группах было больных с продолжительностью псориаза менее года, в первой группе их количество составляло 10 (14,28 %) и во второй группе – 18 (25,72 %).

С длительностью заболевания более 10 лет было 25 (35,72 %) больных в первой группе и во второй группе – 12 (17,14 %).

Среди сезонных вариантов псориаза преобладал осенне-зимний псориаз, составляя в первой группе 40 (57 %) больных и во второй группе 38 (54 %) больных.

Пациентов с весенне-летним вариантом псориаза в первой группе было 30 (43 %) и во второй группе – 32 (46 %).

Пациентов со смешанным вариантом псориаза не было (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп

Клиническая характеристика больных	1 группа (n = 70)	2 группа (n = 70)	Контроль (n = 100)
Пол:			
мужской	38 (54,28 %)	34 (48,57 %)	45 (45 %)
женский	32 (45,72 %)	36 (51,43 %)	55 (55 %)
Длительность заболевания:			
до 1 года	10 (14,28 %)	18 (25,72 %)	
от 1 до 10 лет	35 (50 %)	40 (57,14 %)	
более 10 лет	25 (35,72 %)	12 (17,14 %)	
Сезонный вариант заболевания:			
осенне-зимний	40 (57 %)	38 (54 %)	
весенне-летний	30 (43 %)	32 (46 %)	
смешанный	0	0	

Проведённый анализ результатов исследования показал, что фракции нейтральных липидов (ФЛ, ХС, ЖК, ТГ, ЭХС) в составе ПЛП кожи у здоровых людей изменялись в зависимости от сезона года.

При этом было отмечено максимально высокое содержание ФЛ в летнее время года, самое высокое содержание ХС и ЭХС зафиксировано в зимнее время года, а минимальное – в летнее время, максимальное содержание ТГ отмечалось в весенний период. Содержание ЖК находилось практически на одном уровне (рис. 1).

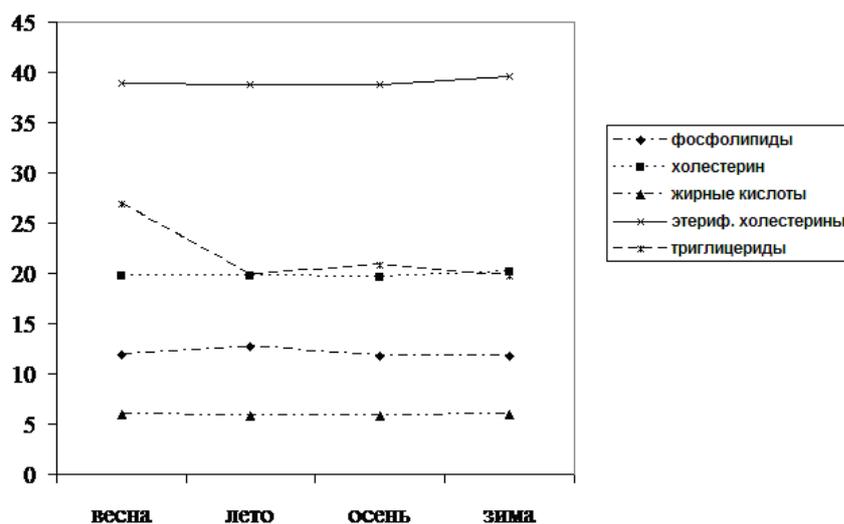
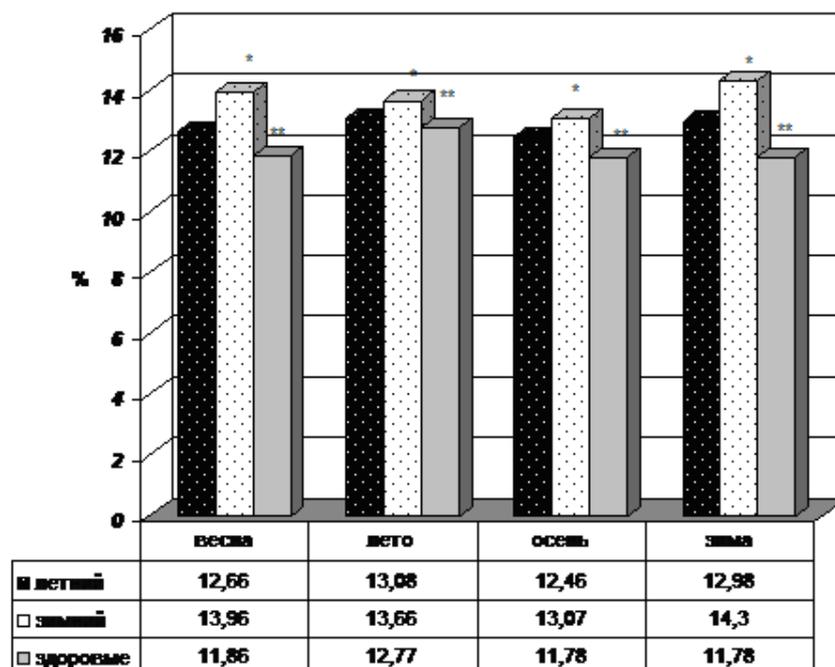


Рис. 1. Показатели поверхностной липидной пленки кожи у здоровых людей в различные сезоны года

Обнаруженные изменения связаны с особенностями диеты. Летом в основном употребляются маложирные, низкокалорийные продукты, что обеспечивает повышение доли липопротеинов высокой плотности, снабжающих клетки ФЛ, и поэтому даже при деградации корнеоциты содержат необходимое количество данных липидов. Зимой и осенью наблюдается замедление обмена веществ и недостаток физической активности. Кроме того, в данное время года употребляется преимущественно углеводистая и жирная пища, бедная витаминами и микроэлементами. Все это приводит к нарушению процессов метаболизма липидов в организме в целом и в составе ПЛП. Употребление большого количества жиров и углеводов нарушает баланс поступающих в клетки ФЛ и ХС, что впоследствии принуждает клетки кожи к повышенной потребности в ФЛ, тем самым снижая их процентное содержание в ПЛП. С этим могут быть связаны выявленные сезонные изменения количества ХС и его этерифицированной формы в составе ПЛП у здоровых лиц. Кроме состава пищи и характера питания на изменение функционального состояния организма в целом и на состояние кожных покровов в различные сезоны оказывают также колебания температуры, влажность. В осенне-зимний период увлажненность воздуха снижается (низкая температура способствует замерзанию воды, содержащейся в воздухе, также использование в помещениях систем кондиционирования ведет к пересушиванию воздушного пространства), потеря воды в ходе испарения превышает её поступление из подлежащих тканей, следовательно, уменьшается поступление влаги к поверхностным слоям кожного покрова. Роговой слой теряет способность удерживать воду, и она

быстро испаряется в окружающую среду. Известно, что количество мелатонина и, следовательно, его действие на организм зависит также от сезона года. Так, при укорочении светового дня, в зимнее время года, мелатонин может синтезироваться в избытке, тогда как минимальная его концентрация наблюдается летом. Возможно, дополнительным фактором, влияющим на сезонное изменение данных показателей, является недостаточная эффективность эпифизарной системы и мелатонина. Мелатонин не справляется со своей антистрессорной функцией и приводит к функциональному нарушению центральной нервной системы, что еще в большей степени усугубляет течение псориаза именно в это время года (Панченко А. В., 2005; Анисимов В. Н., Виноградова И. А., 2006). Таким образом, проведенное исследование состава ПЛП кожи здоровых лиц позволило установить некоторые физиологические аспекты сезонных изменений состояния кожного покрова. Учитывая волнообразное течение псориаза с периодами обострений и ремиссий в совокупности с выявленными сезонными изменениями, которые имеются у здоровых лиц, позволило предположить существование дополнительных факторов, способствующих нарушению соотношения фракций нейтральных липидов в ПЛП кожи больных псориазом с различными сезонными вариантами. Действительно, посезонное исследование нейтральных липидов ПЛП кожи у больных псориазом с различными сезонными вариантами показало, что липидный состав отличается не только в зависимости от сезона года, но и в зависимости от сезонного варианта псориаза. Было выявлено увеличение ФЛ у больных псориазом с различными сезонными вариантами. При этом у больных с осенне-зимним псориазом содержание ФЛ было выше на 10,3 %, чем в группе с весенне-летним вариантом заболевания (рисунок 2). Такое изменение в группе больных с осенне-зимним псориазом, вероятно, связано с происходящими в данный период года изменениями, описанными ранее. В связи с этим происходит нарушение баланса поступления в клетки ФЛ и его увеличения в ПЛП кожи (Фортинская Е. С. и соавт., 1996; Попов К. В., Парфенов А. С., Бутов Ю. С., 1999).



* достоверность различий между сезонными вариантами

** достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами

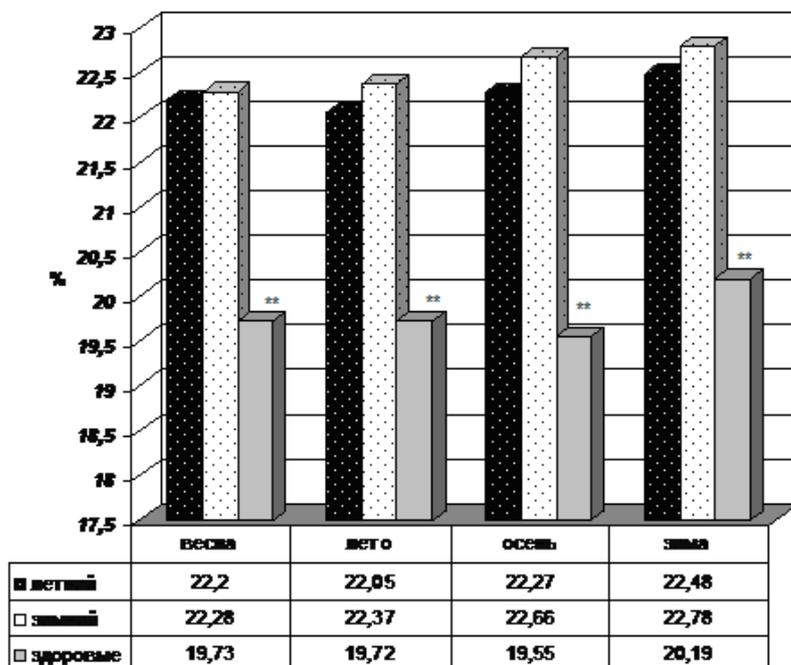
Рис. 2. Содержание фосфолипидов у пациентов с различными сезонными вариантами псориаза и у здоровых людей в окологодовом ритме

При исследовании корреляционной связи индекса PASI с биохимическим показателем ФЛ была обнаружена прямая зависимость между клиническим проявлением и содержанием ФЛ, а именно, чем больше уровень ФЛ, тем выше индекс PASI. Это подтверждается данными исследования, которое выявило максимальное повышение ФЛ у больных с осенне-зимним псориазом именно в зимнее время, т. е. в период обострения.

При исследовании ХС у больных с весенне-летним и осенне-зимним псориазом было обнаружено достоверное увеличение его уровня во все сезоны года по сравнению со здоровыми лицами (рис. 3).

При сравнении сезонных форм между собой было обнаружено, что достоверных различий в содержании ХС выявлено не было. Это говорит о том, что содержание ХС в различные сезоны года не зависит от сезонного варианта заболевания. ХС ингибирует протеазы рогового слоя и влияет на скорость десквамации. Протеазы – ферменты, которые разрушают корнеодесмосомы и способствуют обновлению рогового слоя. Это позволяет предположить, что повышенное количество ХС в составе ПЛП кожи, наблюдающееся при псориазе, значительно тормозит протеолитические реакции и нарушает обновление клеток рогового слоя, возникает гиперкератоз, повлиять на который

можно через изменения в составе липидов рогового слоя. Изменения в содержании ХС приводят к нарушению барьерных функций кожи за счет повышения трансэпидермальной потери воды.

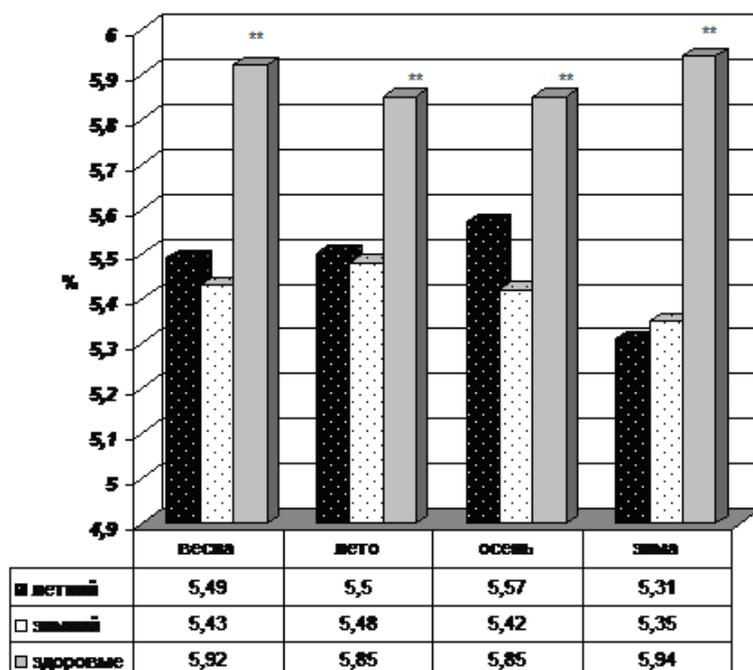


** достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами

Рис. 3. Содержание холестерина у пациентов с различными сезонными вариантами псориаза и у здоровых людей в окологодовом ритме

Исследование ЖК в группе больных с различными сезонными вариантами псориаза показало достоверное уменьшение их содержания во все сезоны года по сравнению со здоровыми лицами. Однако при сравнении уровня ЖК у больных с различными сезонными вариантами псориаза между собой достоверных различий выявлено не было, это означает, что содержание ЖК не зависит от сезонного варианта заболевания (рис. 4).

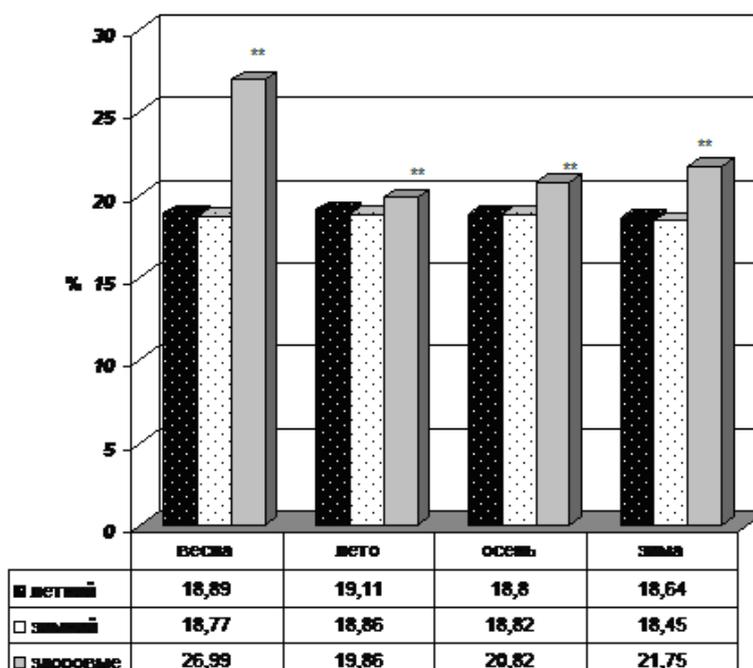
Выявленное уменьшение содержания ЖК при псориазе с разными сезонными формами в течение всего года способствует замедлению восстановительных процессов в коже. Так, по данным литературы, ЖК могут иметь большое значение для восстановления разрушенного барьера рогового слоя, а значит, и для составляющих поверхностной липидной пленки кожи. Возможно, что практически неизменное их содержание в течение всего года у здоровых людей и приводит к восстановлению эпидермиса в той или иной степени (Denda M., 2000) в отличие от больных псориазом.



** достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами

Рис. 4. Содержание жирных кислот у пациентов с различными сезонными вариантами псориаза и у здоровых людей в окологодовом ритме

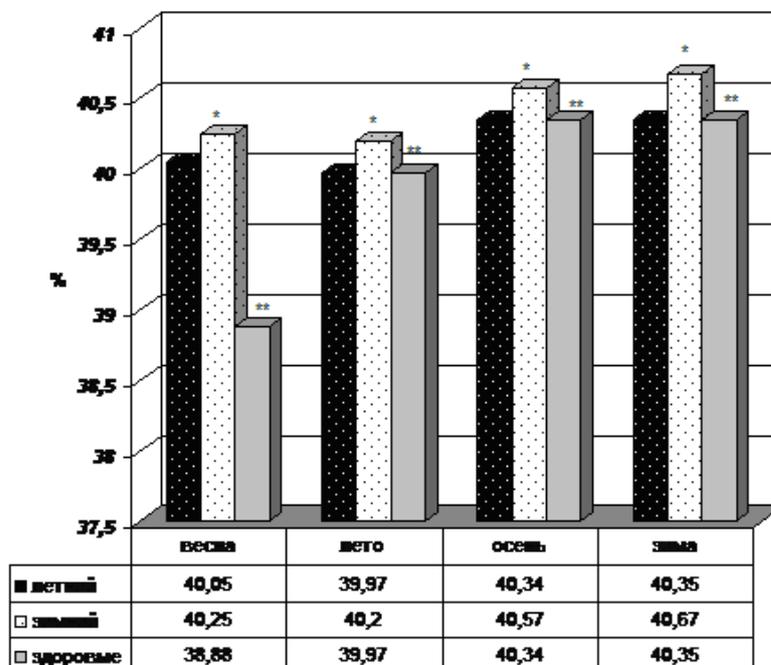
Дальнейшее исследование выявило достоверное снижение ТГ у больных в обеих группах во все сезоны года, по сравнению со здоровыми лицами. Между сезонными формами в течение всего года достоверных различий в содержании ТГ выявлено не было (рис.5).



** достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами

Рис. 5. Содержание триглицеридов у пациентов с различными сезонными вариантами псориаза и у здоровых людей в окологодовом ритме

При исследовании ЭХС было выявлено, что его содержание достоверно увеличивается во все сезоны года у больных псориазом с различными сезонными вариантами в сравнении с группой здоровых людей (рис. 6).



* достоверность различий между сезонными вариантами

** достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами

Рис. 6. Содержание этерифицированного холестерина у пациентов с различными сезонными вариантами псориаза и у здоровых людей в окологодовом ритме

Кроме того, при сравнении сезонных форм между собой обнаружено, что у больных с осенне-зимним псориазом содержание ЭХС превышало аналогичный показатель у больных с весенне-летним вариантом. При этом необходимо напомнить, что максимальное содержание ЭХС у здоровых лиц отмечалось также в зимнее время. Эта же тенденция сохраняется и у больных с осенне-зимним псориазом, т. е. максимальное значение ЭХС зафиксировано в осенне-зимнее время. Вероятно, это происходит из-за воздействия вышеперечисленных факторов экзогенного и эндогенного происхождения.

При исследовании корреляционной связи индекса PASI с показателем ЭХС была обнаружена прямая зависимость между индексом PASI и содержанием ЭХС, а именно чем больше уровень ЭХС, тем больше индекс PASI. ЭХС регулирует состав ПЛП кожи, являясь гидрофобным веществом, отталкивает воду, поэтому увеличение его содержания, вероятно, является

дополнительным фактором в развитии гипер- и паракератоза. Все выявленные нарушения, происходящие в поверхностной липидной пленке кожи, приводят к нарушению защитной функции кожи, к повышению процессов кератинизации, к усилению шелушения, появлению свежих псориазных высыпаний.

Учитывая, что излюбленной локализацией псориазных высыпаний являются разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, кожа волосистой части головы, можно предположить, что это связано с минимальным количеством сальных желез, находящихся в этих участках, секрет которых необходим для восстановления рогового слоя. Кроме того, барьерные свойства кожи подвержены сезонным изменениям. Кожа здоровых людей переносит зимний холод и летнюю жару, центральное отопление. У больных дерматозами пониженная влажность воздуха вызывает эпидермальную гиперплазию, изменение профиля продуцируемых цитокинов и обострение заболеваний (Denda M., 2000). Снижение влажности воздуха является сигналом для клеток эпидермиса усилить барьерный слой. В норме снижение влажности вызывает «созревание липидов», т. е. усиление их синтеза. Если повреждение барьера слишком велико или оно систематическое (в случае хронических дерматозов), то в эпидермисе возникает стрессовая ситуация, и изначально адаптивная реакция секреции цитокинов в ответ на повреждение барьера приводит к развитию патологических процессов – гиперкератозу (Elias P. M., Wood L. C., Feingold K. R., 1999). При повреждении рогового слоя разворачивается ответная реакция, в ходе которой происходит восстановление рогового слоя. Если восстановление происходит недостаточно быстро, то клетки эпидермиса подвергаются обезвоживанию, что приводит к замедлению восстановления барьерного слоя, обусловленного способностью кератиноцитов вырабатывать цитокины, опосредующие возникновение и развитие воспалительной реакции и, как следствие, эпидермальной гиперплазии. Можно предположить, что при псориазе нарушение целостности кожного барьера приводит к повышению проницаемости кожи, ослаблению связи между кератиноцитами, а также к замедлению регенерации кожного покрова.

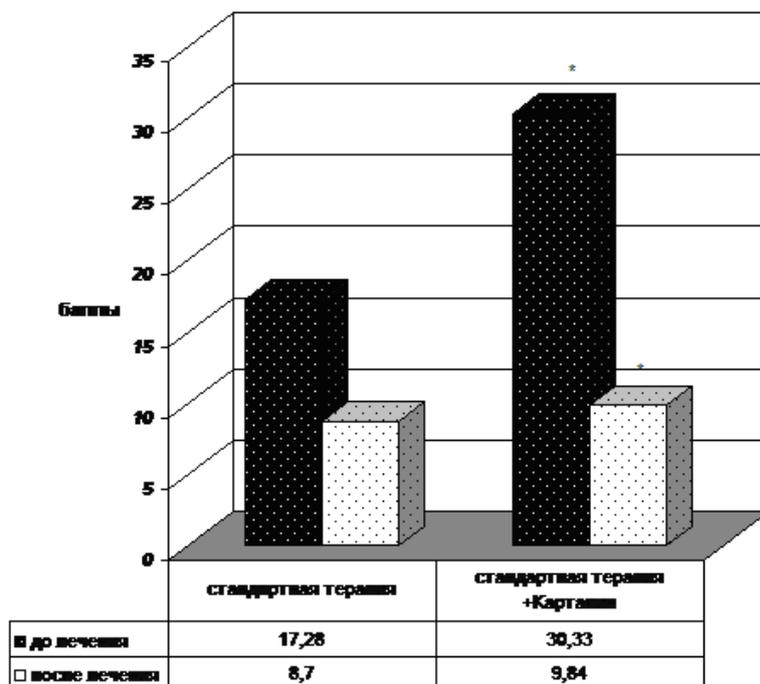
Учитывая всё вышесказанное, можно говорить о том, что при псориазе происходит как бы наслаивание неблагоприятных климатических условий, наблюдаемых в осенне-зимний период, на генетически детерминированные изменения липидного обмена, что приводит к ухудшению клинической картины псориаза.

В настоящее время терапия псориаза остается одной из самых актуальных проблем в дерматологии. Несмотря на многочисленные исследования в различных странах мира, в области терапии псориаза на сегодняшний момент нет достаточно эффективных методов, приводящих к полному излечению заболевания. Использование некоторых лекарственных средств местного действия (гормональные мази) дает неплохой видимый эффект, однако не предотвращает быстрых рецидивов и, кроме того, имеет побочные эффекты как местного, так и системного характера. Поэтому остаётся актуальным поиск новых средств для наружного лечения некортикостероидного происхождения.

Теоретической основой применения наружных лекарственных препаратов представляется существование обнаруженных в коже сигнальных механизмов, которые позволяют клеткам эпидермиса получать информацию о том, что происходит на поверхности кожи, и немедленно реагировать на малейшие изменения рогового слоя (Nickoloff V. J., 1994). Известно, что кератиноциты в норме продуцируют цитокины, стимулирующие пролиферацию клеток базального слоя и синтез липидов. Поврежденные кератиноциты начинают продуцировать цитокины, запускающие воспалительную реакцию, что способствует продукции свободных радикалов и дальнейшему повреждению клеток. Поврежденные клетки эпидермиса не могут обеспечить полное восстановление липидного барьера, поэтому эпидермис постепенно обезвоживается, роговые чешуйки становятся сухими, скапливаются, образуя гиперкератоз. Существование этой связи рогового слоя с эпидермисом открывает возможности для использования местных препаратов по восстановлению нормального функционирования кожного покрова. Для коррекции этих изменений использовалось средство «Карталин», в состав которого входят компоненты природного происхождения (солидол, лекарственные травы, витамины А и Д, лизоцим, салициловая кислота, масло эвкалипта и лаванды), обладающие достаточно выраженной эффективностью и не имеющие выраженных побочных эффектов. В составе «Карталина» основой является солидол, имеющий в своем составе синтетические жирные кислоты (Карталов М. Г., 2003).

Анализируя эффективность проводимого лечения в группах больных псориазом с различными сезонными вариантами, необходимо отметить, что более выраженный терапевтический эффект наблюдался в группе больных, получавших стандартное лечение с наружным средством «Карталин», где индекс PASI был значительно ниже. При этом в группе больных с весенне-

летним вариантом псориаза после проведенной терапии с использованием «Карталина» индекс PASI уменьшился на 67,5 %, а в группе, получавших стандартное лечение, уменьшился на 49,65 % (рис.7).

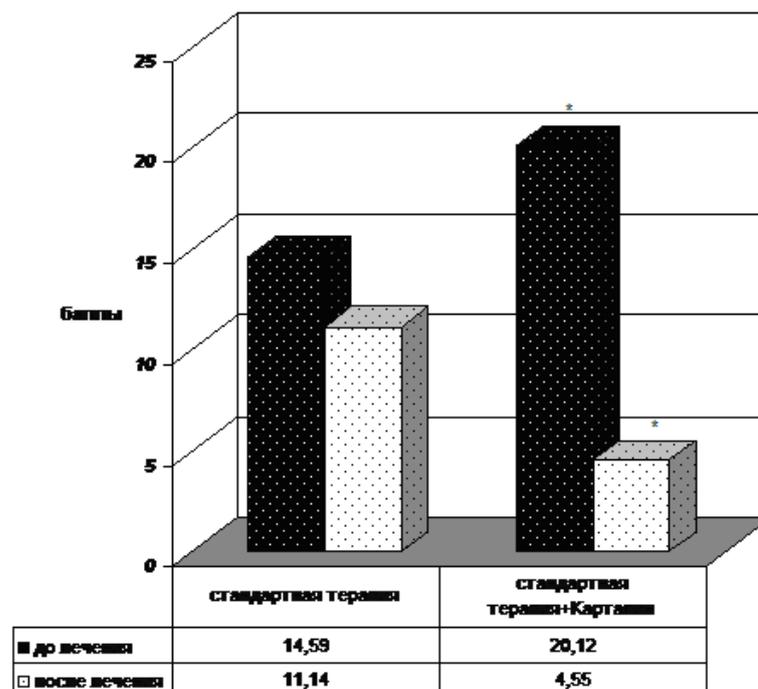


* достоверность различий между аналогичным показателем при стандартной терапии

Рис. 7. Динамика изменений индекса PASI до и после терапии у пациентов с весенне-летним псориазом

В группе больных с осенне-зимним вариантом псориаза, которые получали стандартное лечение с наружным применением индифферентных мазей, 2-процентной салициловой мази, индекс PASI уменьшился на 23,6 %, а в группе больных, которые получали стандартное лечение и средство «Карталин», индекс PASI уменьшился на 77 %.

При этом было выявлено, что у больных с осенне-зимним вариантом псориаза индекс PASI уменьшился в большей степени ($p < 0,05$) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию, а значит, и к более выраженному клиническому эффекту (рис. 8)



* достоверность различий между аналогичным показателем при стандартной терапии

Рис. 8. Динамика изменений индекса PASI до и после терапии у пациентов с осенне-зимним псориазом

Кроме клинической эффективности проводимого лечения наблюдалась и тенденция к восстановлению показателей поверхностной пленки кожи.

В группе больных с осенне-зимним вариантом псориаза, получавших стандартную терапию с наружным применением «Карталина», отмечалось приближение четырех показателей ПЛП кожи из пяти (ФЛ, ХС, ЖК, ЭХС) к показателям пленки здоровых. Среди них – ФЛ и ЭХС, содержание которых определяло тяжесть клинической картины псориаза, а также свободный ХС, непосредственно участвующий в процессах кератинизации, и ЖК, отвечающие за регенерацию эпидермиса. Восстановление именно этих фракций играет большую роль в образовании барьера проницаемости кожи, так как при нормальном состоянии кожного барьера функции эпидермиса восстанавливаются быстрее (Лоуренс Д. Р., Беннит П. Н., 1993). После проведенного стандартного лечения с наружным применением индифферентных мазей, 2-процентной салициловой мази у больных с осенне-зимним псориазом к нормальным показателям приближается всего один показатель – это ЖК. Роль ЖК велика в восстановлении кожи, но их недостаточно для нормального функционирования эпидермиса и процессов кератинизации. Для этого необходимо, чтобы содержание большинства

компонентов нейтральных липидов ПЛП было в норме. У больных с весенне-летним псориазом после проведенного лечения со средством «Карталин» отмечалось приближение трех показателей ПЛП кожи (ФЛ, ЖК, ЭХС) к показателям пленки здоровых лиц. Среди них – ФЛ и ЭХС, от содержания которых зависит клиническое проявление псориаза, и ЖК, играющие большую роль в восстановительных процессах эпидермиса. После проведенного стандартного лечения с наружным применением индифферентных мазей, 2-процентной салициловой мази у больных с осенне-зимним вариантом псориаза к показателям ПЛП кожи здоровых лиц приближался также всего один показатель – ЖК.

Таким образом, из полученных данных видно, что «Карталин» в большей степени нормализует состав ПЛП кожи и улучшает клиническую картину, что подтверждает уменьшение индекса PASI.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены изменения показателей поверхностной липидной пленки кожи в окологодовом ритме у здоровых людей: увеличение фосфолипидов в летнее время, увеличение холестерина и эфиров холестерина в зимнее время, жирные кислоты находятся практически на одном уровне в течение всего года, увеличение триглицеридов в весеннее время.

2. Выявлены закономерности изменения показателей поверхностной липидной пленки кожи у больных псориазом с различными сезонными вариантами: увеличение фосфолипидов, холестерина и эфиров холестерина, уменьшение жирных кислот и триглицеридов. При этом у больных с осенне-зимним вариантом псориаза показатели фосфолипидов и эфиров холестерина значительно превышают аналогичные показатели больных с весенне-летним вариантом заболевания.

3. При оценке корреляционной связи индекса PASI с показателями липидной пленки кожи в окологодовом ритме у больных псориазом обнаружена прямая зависимость между индексом PASI и уровнем фосфолипидов и этерифицированного холестерина, т. е. чем больше уровень фосфолипидов и этерифицированного холестерина, тем больше индекс PASI.

4. Применение «Карталина» в комплексной терапии псориаза приводит к нормализации большинства показателей поверхностной липидной пленки кожи, особенно у больных с осенне-зимним вариантом псориаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплексную терапию вульгарного псориаза в стационарной стадии рекомендуется включать средства, нормализующие состав липидной мантии кожи, в частности «Карталин», особенно больным с осенне-зимним вариантом заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дмитрук В. С. Применение средства «Карталин» в терапии псориаза / В. С. Дмитрук, М. Г. Карталов, В. М. Солятова // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2008. – № 4. – С. 76 – 77.
2. Дмитрук В. С. Биоритмологические характеристики иммунитета у больных псориазом / В. С. Дмитрук, Л. В. Стрига, В. М. Солятова // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2008. – № 2. – С. 24 – 27.
3. КВЧ-терапия в комплексном лечении псориаза / В. М. Солятова, В. С. Дмитрук, А. В. Зуев, Л. В. Стрига // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2009. – № 2. – С. 44 – 46.
4. КВЧ-терапия в лечении псориазического артрита / Л. В. Стрига, В. С. Дмитрук, А. В. Зуев, В. М. Солятова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2009. – № 4. – С. 92 – 94.
5. Карталов М. Г. Спектр нейтральных липидов кожи при псориазе / М. Г. Карталов, В. С. Дмитрук, В. М. Солятова // Новые аспекты дерматовенерологии : наука и практика : тезисы V Международной конференции. – Алматы. – 2008. – С. 106.
6. Новое средство для местного лечения псориаза / В. С. Дмитрук, М. Г. Карталов, Г. В. Мартова, В. М. Соколова // I съезд дерматологов России : тезисы. – Москва. – 2005. – С. 36.
7. Индекс PASI у больных псориазом до и после терапии с применением средства «Карталин» / В. С. Дмитрук, М. Г. Карталов, Г. В. Мартова, В. М. Соколова // Российская научно-практическая конференция дерматовенерологов : тезисы. – Санкт-Петербург. – 2005. – С. 50.
8. Карталин – негормональное средство наружной терапии псориаза / М. Г. Карталов, Г. В. Мартова, В. С. Дмитрук, Л. В. Стрига, В. М. Солятова // 2 Российский конгресс дерматовенерологов: тезисы. – Санкт-Петербург. – 2007. – С. 51.

9. Соколова В. М. Терапия псориаза: новые методы местного лечения псориаза / В. М Соколова, М. Г. Карталов, Г. В. Мартова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2005. – № 6. – С. 66.

10. Изучение фармакологических свойств и эффективности защитно-профилактического средства «Карталин» при лечении хронических дерматозов / М. Г. Карталов, Г. В. Мартова, С. И. Дмитрук, В. С. Дмитрук, Л. В Стрига, В. М. Солятова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2007. – № 8. – С. 59.

11. Дмитрук В. С. Спектр фосфолипидов кожи до и после лечения мазью «Карталин» / В. С. Дмитрук, Л. В. Стрига, В. М. Соколова // Дальневосточный журнал дерматологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2007. – № 2. – С. 48.

12. Исследование фармакологических свойств и клинической эффективности мази «Карталин» при лечении хронических дерматозов / С. И. Дмитрук, В. С. Дмитрук, М. Г. Карталов, Г. В. Мартова, В. М. Солятова // Медико-фармацевтический вестник Татарстана. – 2007. – № 5. – С. 13.

13. Альтернативный подход к наружной терапии псориаза / В. М. Соколова, В. С. Дмитрук, Л. В Стрига, М. Г. Карталов, Г. В. Мартова // Актуальные вопросы дерматовенерологии: тезисы конференции. – Иркутск. – 2004. – С. 88.

13. Дмитрук В. С. Сезонные колебания показателей иммунитета у больных псориазом // В. С. Дмитрук, Л. В. Стрига, В. М. Соколова // Научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Гидельзона И. Я. : тезисы. – Красноярск. – 2006. – С. 150.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЖК – жирные кислоты

ПБ – псориазная бляшка

ППП – поверхностная липидная пленка кожи

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади и интенсивности поражения псориазом

ТГ – триглицериды

ФЛ – общие фосфолипиды

ХС – свободный холестерин

ЭХС – этерифицированный холестерин