

На правах рукописи

Афанасьева Наталья Ивановна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОФЛАВОНОИДА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА**

14.01.10 — кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Немчанинова Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Зуев Андрей Викторович

доктор медицинских наук, профессор Юцковский Александр Дмитриевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Омск)

Защита состоится « ____ » _____ 2010 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Изучение псориаза остаётся в центре внимания исследователей всего мира (Катунина О. Р., 2009). Актуальность проблемы заключается не только в том, что данный дерматоз является одним из наиболее распространенных заболеваний, составляющий до 15 % в структуре дерматологических больных, но и в тенденции к значительному ежегодному росту первично регистрируемых больных (Кубанова А. А., Тихонова Л. И., 2003; Скрипкин Ю. К., 2009). В Амурской области, по данным Амурского областного кожно-венерологического диспансера, заболеваемость псориазом за последние 3 года выросла на 3,8 % (Платонов А. В. и др., 2010). Кроме того, длительный хронический характер течения псориаза во многих случаях оказывает отрицательное психологическое воздействие на пациента, чем в значительной степени ухудшает качество жизни больных (Кочергин Н. Г., 2010). Несмотря на многочисленные целенаправленные научные исследования во всем мире этиология и патогенез псориаза выяснены недостаточно (Кубанова А. А., Тихонова Л. И., 2004).

К настоящему времени накоплен ряд научных факторов, которые позволяют представить наиболее важные особенности псориаза. Доказана важная роль нарушений метаболизма липидов и перекисного дисбаланса в патогенезе псориаза, а так же необходимость применения препаратов, нормализующих эти нарушения (Вербенко Е. В., Ежова М. Н., 1991; Карякина Л. А., Павлова Р. Н., 2005).

Анализ опубликованных данных, посвященных изучению свободнорадикальных процессов у больных с вульгарным псориазом, убеждает в их существенной значимости в патогенезе заболевания (Иванов И. П., Мареев Т. Е., 1987; Ухина Т. В., 1994; Бутов Ю. С. и др., 2001; Relhan V., 2002).

До сих пор в литературе дискутируется вопрос о причинно-следственных связях в изменениях интенсивности липопероксидации в динамике развития псориаза. По мнению одних авторов, именно нарушение стационарности этого процесса является основной причиной заболевания, в то время как другие пола-

гают, что изменения интенсивности перекисного окисления липидов представляют собой следствие данных патологических процессов, инициируемых совсем другими механизмами (Шилов В. Н., 2001; Шмеркевич А. Б., 2007). Встает вопрос о возможности регуляции перекисного окисления липидов, так как, являясь нормальным процессом метаболизма в адаптационных реакциях, при неуправляемой активации этот процесс превращается в звено патогенеза псориаза (Полканов В.С., 1987). Эти факты побуждают к использованию в качестве регуляторов перекисного окисления липидов при псориазе, новых препаратов про- или антиоксидантного действия и адаптогенов, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования. Разработать способ комплексного лечения вульгарного псориаза с применением растительного антиоксиданта дигидрокверцетина на основании оценки показателей процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови больных.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние отдельных звеньев системы перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, гидроперекиси липидов) и антиоксидантной системы (церулоплазмин, витамин Е) у больных вульгарным псориазом.

2. Дать комплексную оценку состоянию процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных вульгарным псориазом в зависимости от степени тяжести заболевания.

3. Изучить динамику показателей продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных вульгарным псориазом на фоне применения растительного антиоксиданта дигидрокверцетина.

4. Оценить клиническую эффективность применения растительного антиоксиданта дигидрокверцетина в комплексной терапии больных вульгарным псориазом.

Научная новизна. Доказано, что у больных вульгарным псориазом происходит активация процессов перекисного окисления липидов, выражающихся

в повышении уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов и угнетение антиоксидантной системы организма, проявляющиеся снижением уровня церулоплазмينا и витамина Е в сыворотке крови.

Впервые дана характеристика корреляционных взаимоотношений между степенью тяжести псориазического процесса и выраженностью нарушений у пациентов свободнорадикальных и антиокислительных процессов, что позволило обосновать целесообразность использования антиоксидантной терапии в комплексном лечении больных вульгарным псориазом.

Впервые на основании оценки лабораторно-клинических параметров доказано, что включение растительного антиоксиданта дигидрохверцетина в комплексную терапию больных вульгарным псориазом способствует нормализации свободно-радикальных процессов в организме больных, приводит к значительному клиническому эффекту, оказывает положительное влияние на качество жизни больных псориазом.

Практическая значимость. На основании данных, полученных в результате исследования, определены дополнительные критерии оценки тяжести псориазического процесса с использованием показателей процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, что позволило разработать практические рекомендации по применению растительного антиоксиданта дигидрохверцетина в комплексной терапии больных вульгарным псориазом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных вульгарным псориазом происходит активизация процессов перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантной системы организма.

2. Тяжесть течения вульгарного псориаза находится в прямой зависимости от выраженности процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы пациентов.

3. Использование в комплексной терапии больных псориазом растительного антиоксиданта дигидрохверцетина способствует нормализации свободно-

радикальных процессов в организме больных, оказывает выраженный клинический эффект, значительно улучшает качество жизни данной категории больных.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены и доложены на международных и межрегиональных научно-практических конференциях и симпозиумах: на IX региональной научно-практической конференции, посвящённой 150-летию Амурской области, «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2008, 2010); на заседании Амурского областного общества дерматовенерологов (Благовещенск, 2009); на V Китайско-Российском фармацевтическом форуме «Медико-биологические основы лекарственной терапии в традиционной восточной и современной медицине» (Харбин, 2008); на научно-практической конференции дерматовенерологов Дальнего Востока, посвящённой 79-летию дерматовенерологической службы Амурской области (Благовещенск, 2009); на VI Российско-Китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы фармакологии, фармакогнозии и фармации» (Благовещенск, 2009); на XV Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2010); на VII Китайско-Российском фармацевтическом форуме «Современные проблемы фармакологии, фармакогнозии и фармации» (Харбин, 2010).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации внедрены в клиническую практику Амурского областного кожно-венерологического диспансера № 4» (г. Благовещенск), в учебный процесс кафедры кожных и венерических болезней Амурской государственной медицинской академии (г. Благовещенск). По материалам работы получено 2 рационализаторских предложения: «Влияние антиоксидантов растительного происхождения на клинико-патогенетическое течение вульгарного псориаза» № 1756 от 4.05.2009 ГОУ ВПО АГМА Росздрава, «Лечение вульгарного псориаза с включением в комплексную терапию препарата «Лавиокард+»» № 1755 от 4.05.2009 ГОУ ВПО АГМА Росздрава.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 статьи – в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 220 работ отечественных и 80 – иностранных авторов.

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все экспериментальные и клинические исследования проведены с разрешения комитета по биомедицинской этике Амурской государственной медицинской академии (г. Благовещенск).

Клиническая часть работы выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней Амурской государственной медицинской академии и на базе Областного государственного учреждения здравоохранения «Амурский областной кожно-венерологический диспансер № 4» (г. Благовещенск). В исследовании участвовало 160 больных вульгарным псориазом и 40 здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование: наличие клинически подтвержденного вульгарного псориаза в стадии прогрессирования; возраст от 18 до 50 лет; применение антиоксидантных лекарственных препаратов не ранее, чем за 6 месяцев до начала исследования.

Критерии исключения: тяжелые формы псориаза; отягощенный аллергологический анамнез; наличие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний; нарушение режима лечения; беременность и лактация.

Все пациенты (n = 160) получали традиционное лечение, которое заключалось в назначении: десенсибилизирующих препаратов, витаминов группы В, седативных препаратов. Наружная терапия заключалась в назначении крема Унны, салициловой мази, топических глюкокортикостероидных препаратов.

В зависимости от схемы лечения пациенты были разделены на следующие группы:

– основная группа (I) – включены 80 пациентов, которые на фоне традиционного лечения получали растительный антиоксидант дигидрокверцетин («Лавиокард+») внутрь по 1 капсуле (30 мг) 3 раза в день в течение 20 дней;

– группа сравнения (II) – вошли 80 пациентов, лечение которых проводилось с использованием только традиционных методов лечения;

– контрольная группа (III) – вошли 40 здоровых людей.

«Лавиокард+» – биологически активная добавка к пище, содержит дигидрокверцетин 30 мг, аскорбиновую кислоту 170 мг, вспомогательное вещество – лактоза, выпускается в виде капсул массой 0,3 г. Свидетельство о государственной регистрации № 77. 99. 23. 3. У. 10531. 12. 07 от 27.12.2007 г. выдано на основании экспертного заключения ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве» № 47 - 424 / Б - 07 от 14.11.2007 г. Сертификат соответствия № МГ RU. 027. П0006.

Все пациенты были обследованы при поступлении в стационар, а также в динамике лечения на 7-й, 14-й и 21-й день терапии.

Анализ течения дерматоза проводился на основании полученных при сборе анамнеза данных о причинах, продолжительности заболевания, сезонности и частоте обострений, факторах, провоцирующих обострение заболевания, а также длительности настоящего обострения.

Диагноз вульгарного псориаза устанавливался на основании визуальной оценки патологического процесса, в соответствии с современной классификацией МКБ-10 (L 40.0).

Для оценки тяжести патологического процесса и эффективности лечения применялся индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади

псориазических поражений и тяжести процесса (Fredriksson T., Pettersson U, 1978). В соответствии с полученными значениями PASI все пациенты были разделены на три группы по степени тяжести течения кожного процесса: легкая степень соответствовала индексу PASI до 9,9 баллов включительно, среднетяжелая – от 10 до 29,9 и тяжелая степень – 30 баллов и более.

Использовались общепринятые критерии клинической эффективности терапии псориаза (Кубанова А. А., 2005): клиническое разрешение (снижение PASI более чем на 90 % от исходного уровня); значительное улучшение (снижение PASI на 75 % от исходного уровня); клиническое улучшение (снижение PASI на 50 % от исходного уровня); отсутствие клинического эффекта (снижение PASI менее чем на 25 % от исходного уровня); ухудшение (повышение PASI на 50 % от исходного уровня).

Как критерий эффективности проводимой терапии пациентов исходно и на 7-й, 14-й, 21-й день лечения применялся Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) (Кочергин Н. Г. и др., 2003). Детальный анализ ДИКЖ проводился по шести субшкалам.

Показатели состояния ПОЛ и АОС исследовали на 1-й и 21-й день лечения.

Состояние перекисного окисления липидов определяли по содержанию в крови диеновых конъюгатов (Стальная И. Д., 1977), малонового диальдегида, по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой (Стальная И. Д., 1977).

Количество гидроперекисей липидов определяли на основе их способности окислять ионы Fe_{2+} с последующей реакцией на Fe_{3+} с тиоцианатом аммония (Романова Л. А., Стальная И. Д., 1977).

Церулоплазмин в сыворотке крови определяли методом, основанным на окислении р-фенилендиамина (Колб В. Г., 1976).

Содержание витамина Е определяли в липидных экстрактах из крови по цветной реакции с дипиридиллом и $FeCl_3$ (Кисилевич Р. Ж., Скварко С. И., 1972).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с ис-

пользованием параметрического и непараметрического методов.

Определяли и учитывали традиционные показатели описательной статистики: число наблюдений (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего арифметического (m), минимальное и максимальное значение изучаемого признака, относительные величины (%) и их ошибки. При сравнении двух выборок применяли t -критерий Стьюдента, при анормальном распределении, оценивали критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественной характеристики связи между показателями вычисляли коэффициент линейной (по Пирсону) и ранговой (по Спирмену) корреляции – r , учитывались его значения $r > 0,5$ и $r < -0,5$, которые принимали как статистически значимые при $p < 0,05$. Статистический анализ работы выполнен на персональном компьютере с использованием статистических программ Microsoft Excel 2003 и «Statistica for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика контингента обследованных больных.

Среди обследованных больных было 69 (43,3 %) мужчин и 91 (56,7 %) женщина в возрасте от 18 до 50 лет. Продолжительность заболевания пациентов варьировала от 1 недели до 39 лет. Основную массу обследованных составляли лица в возрасте от 18 до 35 лет (79,4 %). У 29 (18,1 %) человек заболевание было выявлено впервые. Начало заболевания в большинстве случаев отмечалось в возрасте от 14 до 30 лет, в старших возрастных группах выявлялось снижение частоты впервые выявленного псориаза. Провоцирующими факторами заболевания у 37,5 % больных послужил эмоциональный стресс, реже начало заболевания связывали с перенесенной микробной или вирусной инфекцией, обострением хронических заболеваний верхних дыхательных путей (13,1 %), с травмами или механическими повреждениями кожи (8,8 %), со злоупотреблением алкоголем (6,9 %), с приемом лекарственных препаратов (2,5 %) и 3 женщины отмечали появление заболевания после родов (1,9 %). У 29,3 % обследованных

больных выявить причину заболевания не удалось. Отягощенный наследственный анамнез наблюдался в 33,13 % случаях. У значительной части обследуемых – 106 (66,2 %) человек, отмечался внесезонный тип течения псориаза, осенне-зимний тип – у 47 (29,4 %) больных, весенне-летний – у 7 (4,4 %) больных. При изучении сопутствующей патологии, наиболее часто встречалась патология верхних дыхательных путей – 17,5 %, патология сердечнососудистой системы у 8,33 % пациентов, патология желудочно-кишечного тракта – у 11,67 % человек, хронические заболевания мочевыводящих путей наблюдались у 3,33 % обследованных, злоупотребление алкоголем имело место у 5 % пациентов.

Распределение больных по степени тяжести вульгарного псориаза в исследуемых группах представлено на рисунке 1.

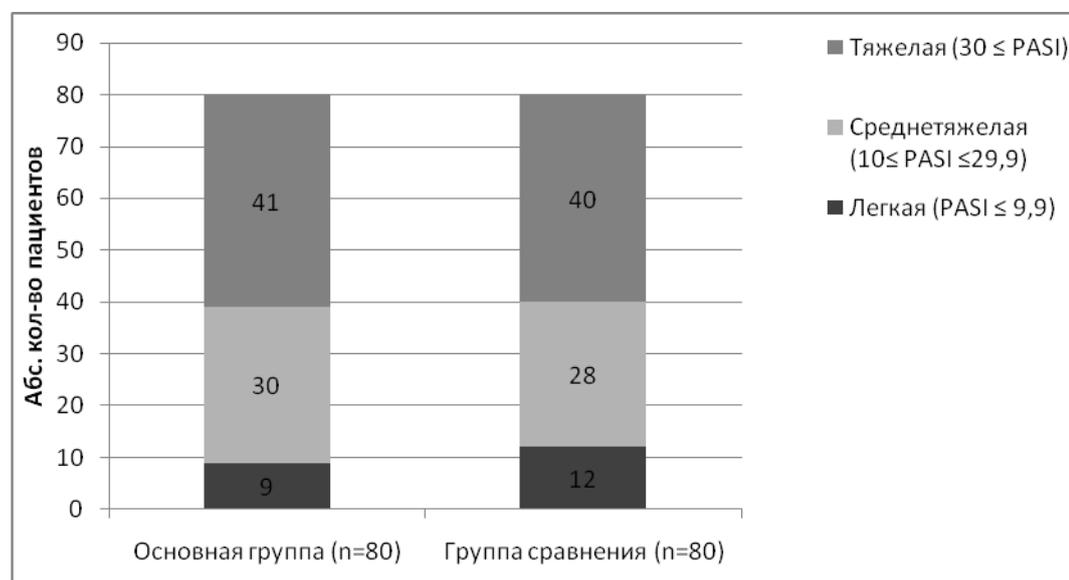


Рис. 1. Распределение больных по степени тяжести вульгарного псориаза

Анализ анкетных данных ДИКЖ показал значительное нарушение качества жизни больных вульгарным псориазом, составившего в среднем 19,75 баллов против 30,0. Было установлено, что наибольшее влияние на снижение КЖ оказывал такой параметр, как «Лечение» – в 79 % случаев. У 50,33 % пациентов качество жизни снижают субъективные ощущения, 73,83 % респондентов вынуждены каким-либо образом менять ежедневную деятельность, в 59,33 % случаев КЖ снижает нарушение режима отдыха, в 64,67 % – оказывает влияние на

социальную активность, 73,8 % пациентов беспокоят межличностные отношения и сексуальные трудности.

Характеристика отдельных параметров системы ПОЛ и АОС у больных вульгарным псориазом до лечения. Данные, полученные в результате исследования, позволяют констатировать, что у больных вульгарным псориазом на фоне снижения маркеров антиоксидантной защиты (ЦП, витамина Е), наблюдается существенная активизация показателей перекисного окисления липидов (МДА, ДК, ГП) (рис. 2).

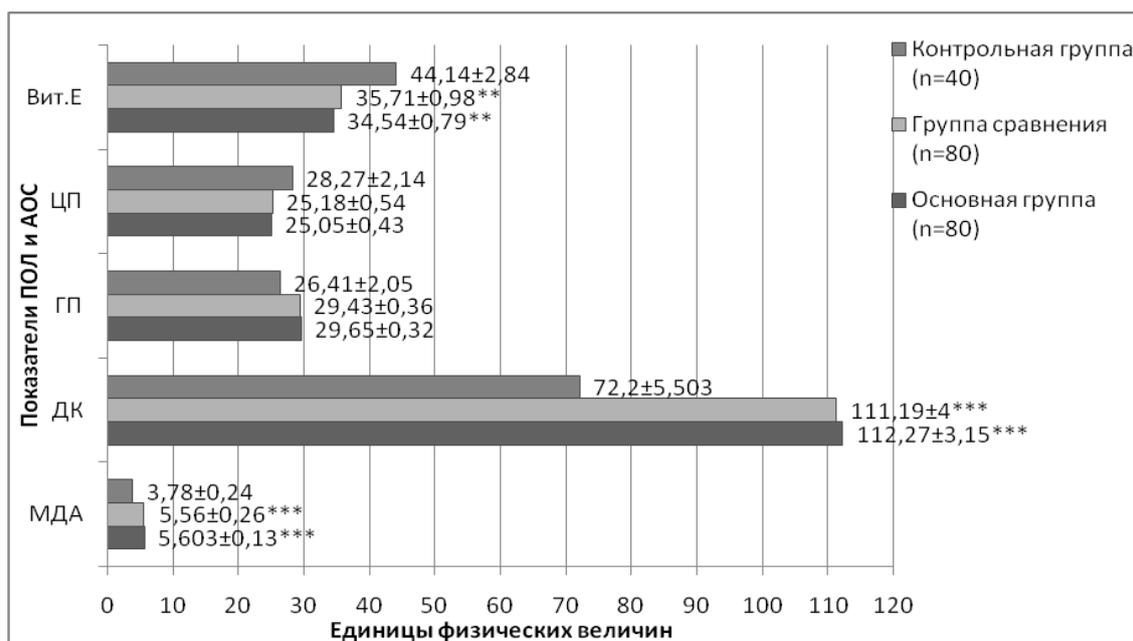


Рис. 2. Исходные показатели ПОЛ и АОС у больных псориазом

Примечания:

1. Статистически значимые отличия с показателем контрольной группы: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; 2. Единицы физических величин ЦП в мг/100 мл, витамин Е, МДА, ДК, ГП в нмоль/мл.

Исходный уровень ДК у больных псориазом в 1,6 раза превышал значения в контроле ($p < 0,001$). При изучении колебаний концентрации ДК в зависимости от степени тяжести дерматоза выявлено, что даже при лёгком течении вульгарного псориаза отмечался повышенный уровень данного показателя ($81,72 \pm 1,05$ нм/мл, $p > 0,05$), ещё более увеличиваясь при среднетяжелом и тяжёлом течении (до $95,68 \pm 2,68$ и $129,39 \pm 2,79$ нм/мл соответственно, $p < 0,001$). Средний показатель МДА в 1,5 раза превышал значения в группе здоровых людей ($p < 0,001$). При легком течении дерматоза наблюдалась лишь

тенденция к повышению ($4,19 \pm 0,11$ нм/мл, $p > 0,05$), однако при среднетяжелом и тяжелом течении псориаза значения МДА достоверно отличались от показателей в группе контроля ($4,82 \pm 0,12$ и $6,41 \pm 0,15$ нм/мл соответственно, $p < 0,001$). При исследовании значений ГП при лёгком и среднетяжелом течении псориаза ($26,07 \pm 0,22$ и $28,72 \pm 0,19$ нм/мл соответственно) выявлены статистически недостоверные отличия от показателя контрольной группы ($p > 0,05$), и лишь при тяжелом течении отмечалась достоверная разница этих значений ($30,95 \pm 0,33$ нм/мл, $p < 0,05$).

Содержание ЦП в сыворотке крови обследованных больных ($n = 160$) было ниже, чем в группе контроля на 11,25 % ($p > 0,05$). При лёгком и среднетяжелом течении дерматоза, концентрация ЦП имела тенденцию к повышению ($30,75 \pm 0,46$ и $26,69 \pm 0,36$ мг/100 мл, соответственно; $p > 0,05$), вероятно демонстрируя адекватную физиологическую реакцию в ответ на повышение ПОЛ. Депрессия значений ЦП отмечена у пациентов со значениями PASI более 30 баллов, показатель ЦП составил $22,74 \pm 0,33$ мг/100 мл, что в 1,2 раза ниже значений в контроле ($p < 0,05$). Содержание витамина Е в сыворотке крови было на 20,87 % ниже, чем в группе здоровых людей ($p < 0,01$). У пациентов с лёгким течением псориаза показатели витамина Е незначительно отличались от таковых у здоровых людей ($p < 0,05$), но при среднетяжелом и тяжелом течении патологического процесса среднее значение α -токоферола было достоверно снижено на 14,5 % ($p < 0,05$) и 30,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Снижение значений витамина Е в сыворотке крови больных псориазом можно объяснить наличием в структуре токоферола систем сопряженных двойных связей в фенольном кольце, которые позволяют ему выступать в роли донора атомов водорода и подхватываются свободными радикалами. Захват радикалом второго электрона сопровождается потерей реакционной способности и фактически гибелью радикала (Бурлакова Е. Б., Храпов Н. Г., 1985). Установлены значительные отрицательные корреляционные связи между концентрацией ферментного и неферментного пула АОС и концентрациями продуктов ПОЛ.

Таким образом, тяжесть течения вульгарного псориаза находится в прямой зависимости от выраженности процессов ПОЛ и АОС в организме пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что накопление продуктов ПОЛ в крови больных вульгарным псориазом обуславливало компенсаторное напряжение и последующее истощение механизмов антиоксидантной защиты. В связи с этим применение антиоксиданта растительного происхождения дигидрохверцетина является специфическим, корректирующим методом терапии.

Динамика ПОЛ и АОС у больных вульгарным псориазом под влиянием разных методов лечения. Установлено статистически значимое снижение повышенных до лечения значений МДА, ДК, ГП и повышение сниженного до лечения ЦП и витамина Е на фоне комплексной терапии с дигидрохверцетином (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ в процессе лечения

Продукты ПОЛ	Здоровые (n = 40)	Основная группа (n = 80)		Группа сравнения (n = 80)	
		до лечения	через 21 день	до лечения	через 21 день
МДА (нм/мл)	3,8 ± 0,24	5,6 ± 0,13***	4,4 ± 0,09*	5,6 ± 0,26***	5,3 ± 0,16***
ДК (нм/мл)	72,2 ± 5,5	112,3 ± 3,15***	80,8 ± 1,49	111,2 ± 4***	94,8 ± 3,37**
ГП (нм/мл)	26,4 ± 2,05	29,7 ± 0,32	27,3 ± 0,3	29,4 ± 0,36	28,6 ± 0,31

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – статистически достоверные отличия с показателем в контрольной группе.

В группе сравнения показатель МДА к концу лечения снизился на 4,68 % (p > 0,05), снижение значений ДК – на 14,73 % (p < 0,01), было статистически достоверным, однако менее отчетливым, а показатель концентрации ГП практически не изменился (p > 0,05). В основной группе прослеживается достоверное снижение концентрации всех продуктов ПОЛ: МДА – на 20,76 %, ДК – на 28,1 %, ГП – на 8 % (p < 0,001).

При более детальном исследовании полученных результатов выявлено, что при легком и среднетяжелом течении вульгарного псориаза концентрация МДА в сыворотке крови пациентов основной группы достоверно снизилась на

14,22 % ($p < 0,01$) и 14,52 % ($p < 0,001$) соответственно. В группе сравнения эти показатели продолжали нарастать и к концу лечения превышали значения в контрольной группе в 1,2 ($p < 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2). В обеих группах исключением являлись пациенты с тяжелым течением псориаза, у которых значения МДА после лечения статистически достоверно отличались от таковых в контрольной группе.

Значения ДК в обеих группах при легком и среднетяжелом течении псориаза к концу лечения достоверно снизились, но у больных с индексом PASI более 30 баллов показатели ДК превышали значения в контроле в 1,3 ($p < 0,01$) и 1,5 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 3).

Таблица 2

Показатели МДА у больных вульгарным псориазом в зависимости от тяжести заболевания на фоне терапии

Степень тяжести	Группы	До лечения	Ч/з 21 день
Легкая $PASI \leq 9,9$	основная группа (n = 9)	$4,43 \pm 0,12$	$3,8 \pm 0,18$
	группа сравнения (n = 12)	$3,83 \pm 0,12$	$4,43 \pm 0,24$
Среднетяжелая $10 \leq PASI \leq 29,9$	основная группа (n = 30)	$4,89 \pm 0,15^{***}$	$4,18 \pm 0,12$
	группа сравнения (n = 28)	$4,63 \pm 0,21^{***}$	$5,17 \pm 0,37^{***}$
Тяжелая $30 \leq PASI$	основная группа (n = 41)	$6,38 \pm 0,14^{***}$	$4,77 \pm 0,14^{***}$
	группа сравнения (n = 40)	$6,46 \pm 0,32^{***}$	$5,59 \pm 0,18^{***}$
Контрольная группа (n = 40)		$3,78 \pm 0,24$	

Примечание: *** $p < 0,001$ – статистически достоверные отличия с показателем в контрольной группе.

Таблица 3

Показатели ДК у больных вульгарным псориазом в зависимости от тяжести заболевания на фоне терапии

Степень тяжести	Группы	До лечения	Ч/з 21 день
Легкая $PASI \leq 9,9$	основная группа (n = 9)	$81,46 \pm 1,46$	$71,59 \pm 1,15$
	группа сравнения (n = 12)	$82,12 \pm 1,59$	$78,3 \pm 3,76$
Среднетяжелая $10 \leq PASI \leq 29,9$	основная группа (n = 30)	$96,45 \pm 3,57^{***}$	$73,45 \pm 1,32$
	группа сравнения (n = 28)	$93,56 \pm 2,39^{***}$	$81,23 \pm 3,24$
Тяжелая $30 \leq PASI$	основная группа (n = 41)	$130,6 \pm 3,61^{***}$	$88,16 \pm 2,17^{**}$
	группа сравнения (n = 40)	$127,22 \pm 4,42^{***}$	$105,6 \pm 4,39^{***}$
Контрольная группа (n = 40)		$72,2 \pm 5,503$	

Примечание: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистически достоверные отличия с показателем в контрольной группе.

Таблица 4

Показатели ГП у больных вульгарным псориазом в зависимости от тяжести заболевания на фоне терапии

Степень тяжести	Группы	До лечения	Ч/з 21 день
Легкая PASI ≤ 9,9	основная группа (n = 9)	26,02 ± 0,36	25,22 ± 0,84
	группа сравнения (n = 12)	26,13 ± 0,21	26,05 ± 0,39
Среднетяжелая 10 ≤ PASI ≤ 29,9	основная группа (n = 30)	28,82 ± 0,22	26,71 ± 0,36
	группа сравнения (n = 28)	28,45 ± 0,34	28,07 ± 0,22
Тяжелая 30 ≤ PASI	основная группа (n = 41)	31,05 ± 0,47*	28,17 ± 0,45
	группа сравнения (n = 40)	30,76 ± 0,38*	29,6 ± 0,41
Контрольная группа (n = 40)		26,41 ± 2,05	

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически достоверные отличия с показателем в контрольной группе.

Снижение показателей ГП к концу терапии произошло в обеих группах, однако лишь в основной группе оно было статистически значимым ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 5

Динамика показателей АОС в процессе лечения

Показатели АОС	Здоровые (n = 40)	Основная группа (n = 80)		Группа сравнения (n = 80)	
		до лечения	через 3 недели	до лечения	через 3 недели
ЦП (мг/100 мл)	28,27 ± 2,14	25,05 ± 0,43	28,09 ± 0,35	25,18 ± 0,54	26,34 ± 0,51
Вит.Е (нм/мл)	44,14 ± 2,84	34,54 ± 0,79*	43,62 ± 0,87	35,71 ± 0,98*	38,62 ± 0,92

Примечание: * $p < 0,01$ – статистически достоверные отличия с показателем в контрольной группе.

По результатам анализа динамики показателей состояния АОС на фоне лечения у пациентов с вульгарным псориазом можно сделать вывод, что использование дигидрохлоридина в равной степени влияет и на активность компонентов АОС (табл. 5).

Значительное статистически достоверное увеличение активности ЦП, в сравнении с исходными величинами, констатировали у пациентов основной группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о нормализации ферментативной активности ЦП. В группе сравнения концентрация ЦП повысилась на 4,33 % ($p > 0,05$). Содержание витамина Е в сыворотке крови у пациентов основной

группы увеличилось на 26,3 % и достигло значений контрольной группы ($p < 0,001$), в группе сравнения аналогичный показатель увеличился в меньшей степени – на 8,1 % ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что содержание витамина Е при легком течении дерматоза после лечения в группе сравнения снизилось на 1,82 % (до лечения $44,17 \pm 1,91$ нм/мл, после $43,38 \pm 1,42$ нм/мл; $p > 0,05$), демонстрируя нарастающее истощение АОС, а в основной группе, напротив, отмечалось увеличение концентрации витамина Е на 6,37 % (до лечения $47,26 \pm 2,01$ нм/мл, после $50,27 \pm 3,29$ нм/мл; $p > 0,05$). При среднетяжелом и тяжелом течении псориаза в основной группе содержание витамина Е после лечения достоверно увеличилось (до лечения $37,5 \pm 0,68$ нм/мл, после $45,28 \pm 1,26$ нм/мл; до лечения $29,57 \pm 0,55$ нм/мл, после $40,95 \pm 1,06$ нм/мл соответственно, $p < 0,001$). В группе сравнения эти показатели увеличились в меньшей степени от исходного (до лечения $38,36 \pm 1,29$ нм/мл, после $40,86 \pm 1,99$ нм/мл, $p > 0,05$; до лечения $32,23 \pm 0,9$ нм/мл, после $36,31 \pm 0,99$ нм/мл соответственно, $p < 0,05$).

При легком течении дерматоза показатели ЦП в основной группе и группе сравнения до и после лечения статистически недостоверно отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). При среднетяжелом течении дерматоза в основной группе показатель повысился на 7,8 % (до лечения $26,59 \pm 0,43$ мг/100 мл, после $28,66 \pm 0,35$ мг/100 мл, $p < 0,001$), в то время как в группе сравнения этот показатель незначительно снизился (до лечения $26,96 \pm 0,71$, после $26,93 \pm 0,86$ мг/100 мл, $p > 0,05$). В основной группе наиболее отчетливое повышение ферментативной активности ЦП после лечения зарегистрировано у больных с тяжелым течением дерматоза, на 19,2 % превышая исходный показатель (до лечения $22,51 \pm 0,42$ мг/100 мл, после $26,83 \pm 0,49$ мг/100 мл; $p < 0,001$), в группе сравнения выявлена лишь тенденция к повышению активности ЦП (до лечения $23,16 \pm 0,53$, после $24,87 \pm 0,54$ мг/100 мл, $p > 0,05$).

При корреляционном анализе в основной группе после лечения установлена сильная отрицательная зависимость между значением МДА и активностью

показателей ЦП ($r = -0,75$; $p < 0,05$) и витамина Е ($r = -0,56$; $p < 0,05$) в сыворотке крови больных.

Таким образом, использование дигидрокверцетина в комплексной терапии псориаза оказывает ингибирующее влияние на процессы свободно-радикального окисления, о чем свидетельствует нормализация содержания в крови пациентов продуктов липидной пероксидации. Применение традиционной терапии способствует лишь снижению интенсивности свободно-радикального окисления в организме, однако в целом не приводит к нормализации процессов перекисного окисления липидов.

Клиническая эффективность применения дигидрокверцетина в комплексной терапии больных вульгарным псориазом. В течение трёх недель наблюдения, динамика снижения индекса PASI в исследуемых группах была достоверной ($p < 0,001$) (рис. 3).

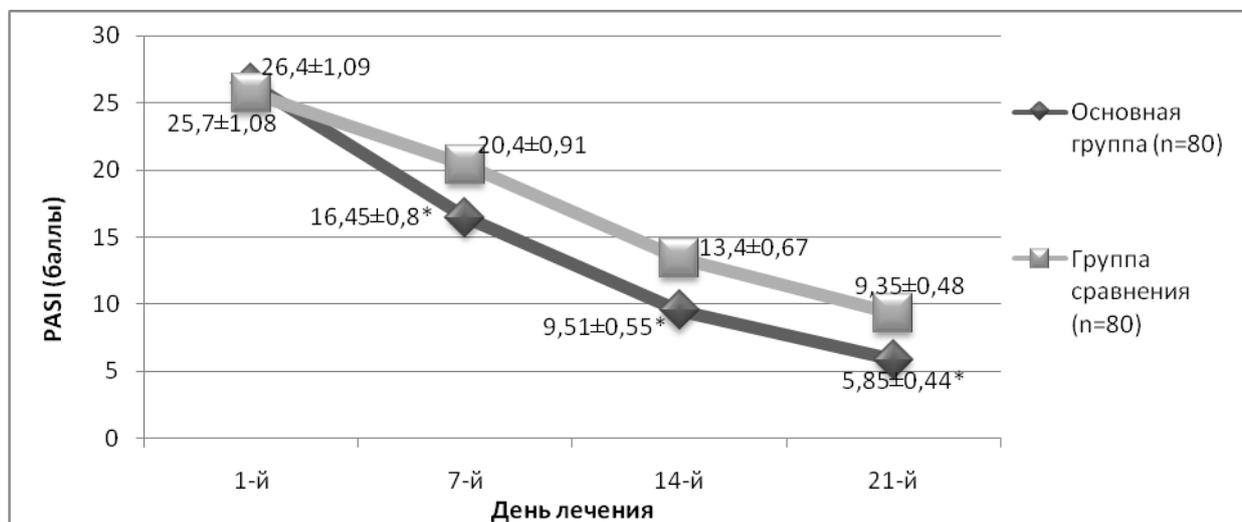


Рис. 3. Динамика индекса PASI в исследуемых группах

Примечание: * $p < 0,001$ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Уже на 14-й день терапии индекс $PASI_{14}$ в основной группе снизился на 63,98 % от исходного значения, в группе сравнения этот показатель составил 47,86 %. Необходимо отметить, что наибольший клинический эффект от лечения отмечался в основной группе у больных с легкой и среднетяжелой степенью тяжести псориатического процесса. Индекс $PASI_{21}$ в этих подгруппах к концу терапии снизился на 80,9 и 84 % соответственно (табл. 6).

Динамика индекса PASI в зависимости от степени тяжести вульгарного псориаза

Степень тяжести	Группа больных	PASI ₀	PASI ₇	PASI ₁₄	PASI ₂₁
Легкая PASI ≤ 9,9	I (n = 9)	8,42 ± 0,53	5,4 ± 0,38**	2,98 ± 0,35**	1,61 ± 0,35**
	II (n = 12)	8,77 ± 0,41	7,6 ± 0,38	5,82 ± 0,35	4,37 ± 0,45
Среднетяжелая 10 ≤ PASI ≤ 29,9	I (n = 30)	20,65 ± 0,63	13,12 ± 0,65*	6,52 ± 0,32**	3,303 ± 0,22**
	II (n = 28)	21,56 ± 0,78	16,43 ± 0,77	10,34 ± 0,62	7,49 ± 0,43
Тяжелая 30 ≤ PASI	I (n = 41)	34,55 ± 0,6	21,31 ± 0,89**	13,13 ± 0,61**	8,64 ± 0,56 **
	II (n = 40)	33,74 ± 0,47	26,97 ± 0,63	17,91 ± 0,68	12,14 ± 0,61

Примечания: I – основная группа, II – группа сравнения; * p < 0,01, ** p < 0,001 – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

При анализе результатов лечения в основной группе при всех степенях тяжести псориатического процесса произошло снижение индекса PASI более чем на 75 %, что в соответствии с критериями клинической эффективности терапии псориаза оценивается как значительное улучшение. В группе сравнения индекс PASI снизился более чем на 50 % от исходного уровня, что соответствует состоянию клинического улучшения псориатического процесса.

Проанализировав клиническую эффективность лечения индивидуально у каждого пациента, установлено, что в основной группе клиническое разрешение наступило в 23,75 % случаях, в группе сравнения – у 12,5 % пациентов, значительное улучшение отмечалось в 56,25 и 20 % случаях соответственно. Клиническое улучшение наблюдалось в основной группе у 18,75 %, в группе сравнения – у 57,5 % человек. Без клинического эффекта в основной группе лечились 1,25 %, в группе сравнения – 10 % больных. В целом клиническая эффективность в основной группе и группе сравнения составила 98,75 и 90 % соответственно.

К концу лечения у пациентов основной группы наблюдалась тенденция к большему снижению ДИКЖ, чем в группе сравнения (p < 0,01). В основной группе индекс ДИКЖ снизился на 85,36 % от исходного, в группе сравнения эта разность составила 78,71 % (p < 0,001), также сохранялись статистически

значимые отличия между группами по таким субшкалам как: «Симптомы и ощущения», «Ежедневная деятельность», «Отдых» ($p < 0,05$).

При корреляционном анализе в основной группе установлена умеренная прямая связь между индексами ДИКЖ и PASI на 21-й день лечения ($r = 0,46$; $p < 0,05$), в группе сравнения между этими значениями корреляционной зависимости не выявлено ($r = -0,05$; $p > 0,05$).

Таким образом, можно заключить, что снижение индекса ДИКЖ в исследуемых группах напрямую связано с регрессией индекса PASI, интенсивность которого зависит от выраженности нарушений процессов ПОЛ и АОС.

При анализе длительности ремиссии у больных, получавших разные методы лечения, наилучший результат также отмечен у больных основной группы. При использовании дигидрокверцетина ремиссия в срок от 6 до 12 месяцев отмечена у 41,25 % пациентов и у 15 % больных в группе сравнения.

ВЫВОДЫ

1. У больных вульгарным псориазом происходит повышение показателей перекисного окисления липидов (малонового диальдегида – на 47,0 %, диеновых конъюгатов – на 54,4 %, гидроперекисей липидов – на 10,9 %) и снижение активности как экзогенного (витамина Е – на 20,9 %), так и плазменного (церулоплазмина – на 11,3 %) антиоксидантов.

2. Тяжесть течения вульгарного псориаза находится в прямой зависимости от выраженности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в организме пациентов. Если у больных с индексом PASI $\leq 9,9$ баллов биохимические показатели этих процессов в сыворотке крови достоверно отличались от значений в группе контроля ($p > 0,05$), то в группах пациентов с PASI 10 – 29,9 баллов и с PASI ≥ 30 баллов были соответственно повышены концентрации малонового диальдегида на 27,5 и 69,6 %, диеновых конъюгатов – на 32,6 и 79,2 %, гидроперекисей липидов – на 8,8 и 17,2 %; снижены уровни церулоплазмина – на 5,6 и 19,6 %, витамина Е – на 14,5 и 30,8 %.

3. Дигидрохверцетин оказывает корригирующее действие на нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в организме больных вульгарным псориазом. Снижение значений малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов ($r_s \approx 0,7$) и увеличение концентрации церулоплазмينا и витамина Е ($r_s \approx -0,4$) в сыворотке крови больных коррелировали с уменьшением индекса PASI.

4. Применение дигидрохверцетина в составе комплексной терапии позволило добиться клинической ремиссии и значительного улучшения у 80 % пациентов, снижения ДИКЖ на 86,4 %, а также достигнуть ремиссии более 6 месяцев у 63,8 % пациентов, что превосходит показатели группы сравнения в 2,5; 1,2 и 2,4 раза соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При вульгарном псориазе рекомендуется проводить комплексную лабораторную оценку биохимических сдвигов в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты с определением малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, церулоплазмينا и витамина Е.

2. С целью повышения результативности терапии вульгарного псориаза, рекомендуется в традиционное лечение включать дигидрохверцетин по 30 мг 3 раза в сутки, в течение трёх недель.

3. Показанием к назначению растительного антиоксиданта дигидрохверцетина служит содержание в сыворотке крови малонового диальдегида $\geq 5,5$ нмоль/мл, диеновых конъюгатов $\geq 109,43$ нмоль/мл, церулоплазмينا $\leq 25,43$ мг/100 мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Афанасьева Н. И., Доровских В. А. Влияние антиоксидантов растительного происхождения на клинико-патогенетическое течение вульгарного псориаза // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1 (перечень ВАК). – С.74-77, автора – 0,25 п.л.

2. Афанасьева Н. И., Немчанинова О. Б., Доровских В. А. Влияние дигидрохверцетина на патоморфологические изменения в коже больных вульгарным псориазом // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2 (перечень ВАК). – С. 67-70, автора – 0,17 п.л.

3. Афанасьева Н. И., Целуйко С. С., Федотова Л. Н., Полежаева Н. А. Морфофункциональная и иммуногистохимическая оценка эффективности препарата дигидрохверцетина у больных вульгарным псориазом // Международный журнал по иммунореабилитации : тезисы XV Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – Дубай, ОАЭ, 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 111, автора – 0,03 п.л.

4. Платонов А. В., Козлова А. В., Афанасьева Н. И., Меркулова С. А., Базанов Е. К. Гендерные и клинические особенности течения вульгарного псориаза в Амурской области // Современные методы диагностики и лечения кожных и венерических болезней и инфекций, передаваемых половым путем : сборник научных трудов. – Казань, 2010. – С. 17-19, автора – 0,05 п.л.

5. Афанасьева Н. И., Полежаева Н. А., Федотова Л. Н. Биофлавоноиды в комплексном лечении вульгарного псориаза // AIMSC – 2010 : материалы III Архангельской международной медицинской конференции молодых учёных и студентов. – Архангельск, 2010. – № 1. – С. 33-34, автора – 0,08 п.л.

6. Афанасьева Н. И. Течение впервые выявленного псориаза в Амурской области // Молодежь XXI века : шаг в будущее : материалы IX региональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Амурской области. – Благовещенск, 2008. – Ч. 2. – С. 92-93, автора – 0,25 п.л.

7. Афанасьева Н. И. Влияние дигидрохверцетина на патоморфологические изменения в коже больных вульгарным псориазом // Молодежь XXI века : шаг в будущее : материалы XI региональной научно-практической конференции, посвящённой 65 годовщине Победы в Великой Отечественной войне. – Благовещенск, 2010. Ч. 3. – С. 86-87, автора – 0,25 п.л.

8. Dorovskikh V. A., Tseluyko S. S., Afanasieva N. I. Structural Changes in a Skin Sick of a Psoriasis on a Background of Application of Bioflavonoid

Dihydroquercetin (Lavitol) // The 5th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. – Harbin, China, 2008. – P. 7-8, автора – 0,08 п.л.

9. Afanasieva N. I., Dorovskikh V. A., Tseluyko S. S., Melnichenko N. Ye. «Laviocard» in the Complex Treatment of Vulgar Psoriasis // The 6th Russia – China Pharmaceutical Forum «Modern problems of pharmacology, pharmacognosies and pharmaceuticses». – Blagoveshchensk, 2009. – P. 13-14, автора – 0,06 п.л.

10. Afanasyeva N. I., Nemchaninova O. B. The influence of dihydroquercitol on clinical and patogenesis tendency of vulgar psoriasis // The 2nd China, Japan and Korea International Conference for TCM and the 7th Sino-Russia Biomedical Forum.–Harbin China, 2010. – P. 105, автора – 0,19 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГМА	– Амурская государственная медицинская академия
АОС	– антиоксидантная система
ГП	– гидроперекиси липидов
ДИКЖ	– дерматологический индекс качества жизни
ДК	– диеновые конъюгаты
КЖ	– качество жизни
МДА	– малоновый диальдегид
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ЦП	– церулоплазмин
PASI	– индекс площади псориазных поражений и тяжести процесса