

Пути повышения эффективности системной терапии псориаза

Ю. Н. Перламуртов, К. Б. Ольховская

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

Цель исследования: определение клинической эффективности и противорецидивной активности препарата Тимодепрессин при комплексном лечении больных обыкновенным псориазом.

Дизайн: сравнительное наблюдательное исследование.

Материал и методы. Под наблюдением находились 52 пациента с обыкновенным псориазом в возрасте от 19 до 54 лет с длительностью заболевания 3 года и более. Больные были разделены на две группы: пациенты первой группы получали комплексную терапию с использованием препарата Тимодепрессин, во второй группе применяли только стандартную терапию.

Результаты. При комплексном лечении с использованием препарата Тимодепрессин индекс PASI снизился на 91,76% у больных первой группы и на 66,98% у пациентов второй группы. В первой группе в результате комплексной терапии была достигнута статистически значимая положительная динамика всех исследованных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α), во второй группе динамика уровня ИЛ-6 отсутствовала, а снижение концентраций ИЛ-4, ИЛ-17 и ФНО- α в сыворотке крови было хоть и статистически значимым, но менее интенсивным, чем в первой группе.

Заключение. Установлены выраженная клиническая эффективность и хорошая переносимость комплексной терапии обыкновенного псориаза средней степени тяжести с использованием препарата Тимодепрессин. Его применение способствует нормализации цитокинового профиля, а также снижению количества рецидивов заболевания.

Ключевые слова: псориаз, иммунная реактивность, резистентность, Тимодепрессин, клинический эффект, противорецидивная активность.

Psoriasis: Ways to Improve Efficacy of Systemic Treatment

Yu. N. Perlamutrov, K. B. Olkhovskaya

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Study Objective: To evaluate the clinical efficacy and anti-relapse potential of Thymodepressin as part of a combination treatment for psoriasis vulgaris.

Study Design: This was a comparative, observational study.

Materials and Methods: Overall, 52 patients, aged 19 to 54, with a history of psoriasis vulgaris of 3 years or more were followed-up in the study. These patients were divided into two groups: in Group I, patients received a combination therapy, including Thymodepressin, and in Group II, patients received standard treatment.

Study Results: PASI was reduced by 91.76% in patients receiving Thymodepressin as part of a combination treatment and by 66.98% in patients receiving just standard treatment. In Group I, the combination treatment led to a statistically significant improvement in all cytokines investigated in the study. In Group II, the levels of IL-6 didn't change, and the serum levels of IL-4, IL-17, and TNF α were reduced, but less significantly than in Group I.

Conclusion: The study showed a significant clinical effectiveness and good tolerability of a combination treatment, including Thymodepressin, for moderate psoriasis vulgaris. This drug normalizes the cytokine profile and reduced the rate of relapse.

Keywords: psoriasis, immune reactivity, resistance, Thymodepressin, clinical effect, anti-relapse activity.

Псориаз — распространенное хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание кожи, которое поражает 1,5–3% населения. В 20% случаев наблюдается тяжелое течение дерматоза с поражением суставов. Псориаз может дебютировать в любом возрасте, однако некоторые авторы отмечают возрастные пики заболеваемости, которые приходится на вторую и третью декады жизни [7].

За последние 20 лет произошли многочисленные изменения в понимании генетических, клеточных и молекулярных механизмов патогенеза псориаза, на основании чего разработаны эффективные методы лечения, которые могут обеспечить длительную ремиссию. Однако, несмотря на все успехи и совершенствование терапии данной патологии, по негативному влиянию на качество жизни дерматоз сопоставим с ИБС, диабетом, депрессией и онкопатологией. Кроме того, при тяжелых формах псориаза и псориазического артрита зафиксированы высокие показатели смертности, что обусловлено прежде всего высокой коморбидностью. В настоящее время псориаз рассматривается как системное заболевание, так как иммунная дисфункция и хроническое воспаление кожи могут способствовать развитию патологических состояний в органах и системах [3–5].

Смерть непосредственно из-за псориаза не наступает, но хроническое течение и резистентность к терапии приводят к серьезным осложнениям и социальной дезадаптации. У больных псориазом снижены уровни занятости и доходов,

а также качества жизни. Расходы на длительное лечение и социальные издержки оказывают существенное влияние на систему здравоохранения и общество в целом. Около трети людей с псориазом страдают выраженными аффективными расстройствами, а отсутствие веры в выздоровление значительно снижает степень их комплаентности [6, 9].

Изменение иммунной реактивности при псориазе характеризуется, в первую очередь, нарушением регуляции уровня лимфоцитов Th1, Th17, Th22 с преобладанием активации Th1-зависимого ответа. Повышенная концентрация ИФН- γ , а также снижение уровня ИЛ-4 способствуют ингибированию Th2-иммунного ответа. Отмечено значительное увеличение количества дендритных клеток, которые секретируют ИЛ-20, ИЛ-23 и ФНО- α . Показано, что при псориазе растут концентрации лимфоцитов Th17 и их цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-6). Исследования, проведенные E. G. Harper и соавт., выявили наличие Th22-лимфоцитов в пораженной коже, дифференцировка которых индуцируется ИЛ-6, ФНО- α , плазмочитарными и дендритными клетками. В ответ на стимуляцию ИЛ-22 и ИЛ-17 кератиноциты увеличивают секрецию ИЛ-8, ИЛ-22, ИЛ-6 и ИЛ-20, повышают их пролиферацию. Данные исследований четко указывают на изменение общей и местной иммунной реактивности при псориазе, что определяет необходимость коррекции иммунных отклонений в комплексной терапии заболевания [2, 8, 10, 11].

В настоящее время существуют и разрабатываются новые методы лечения, которые оказывают влияние на отдельные эффекторные клетки, участвующие в иммунном воспалении кожи. Высокой эффективностью и терапевтической активностью обладают препараты, синтезированные с применением генно-инженерных технологий, в которых был использован ген человека или животных. Они селективно воздействуют исключительно на особые компоненты иммунной системы. Однако производство биологических агентов — трудоемкий процесс, это обуславливает значительную стоимость лечения. Кроме того, их длительное применение приводит к развитию резистентности и возникновению нежелательных явлений. Таким образом, использование в комплексной терапии эффективных препаратов с высоким профилем безопасности, обладающих иммуносупрессивным действием, обоснованно и рационально.

Целью настоящего исследования явилось определение клинической эффективности и противорецидивной активности препарата Тимодепрессин (глутамил-триптофан динатрия) при комплексном лечении больных обыкновенным псориазом.

Тимодепрессин представляет собой синтетический дипептид, состоящий из D-аминокислотных остатков глутаминовой кислоты и триптофана. На клеточном уровне Тимодепрессин оказывает подавляющее действие на лимфоциты периферической крови, вызывая пропорциональное снижение уровней как хелперов, так и супрессоров. Важным достоинством препарата Тимодепрессин как иммуносупрессора является высокий профиль безопасности его применения. Данный препарат имеет и другие преимущества перед известными иммунодепрессантами: он обладает высокой избирательностью действия на клетки — предшественники гемопоэза в костном мозге, а также биодоступностью, отличается стабильностью в организме, эффективен в низких дозах, действует в течение длительного времени и имеет широкий терапевтический интервал доз. В токсикологических исследованиях побочные действия, токсические и аллергические реакции препарата Тимодепрессин не отмечены даже при увеличении терапевтической дозы в 1000 раз [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением на кафедре кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова в 2013 г. находились 52 пациента с обыкновенным псориазом в возрасте от 19 до 54 лет с длительностью заболевания 3 года и более. Критерии включения в исследование: поражение более 25% поверхности кожи и отсутствие артропатии. Всем участникам проводили клиническое и лабораторное обследование, в ходе которых определяли степень тяжести течения псориаза с использованием индекса PASI и уровни цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО-α) в сыворотке крови методом ИФА.

Больные были разделены на две группы. Пациенты *первой группы* (27 человек), помимо традиционной терапии (системное использование неспецифических противовоспалительных средств, наружное применение комбинированных стероидов с салициловой кислотой и препаратов кальципотриола), получали Тимодепрессин по следующей схеме: в/м инъекции по 1 мл 0,1%-ного раствора ежедневно в течение 10 дней, затем 2 дня перерыв, и вновь 10-дневный курс, 2-дневный перерыв, далее третий 10-дневный курс. *Вторую группу* составили 25 пациентов, которые получали стандартную терапию (группа сравнения).

По результатам изучения анамнеза среднее количество обострений у всех пациентов составило $1,81 \pm 0,36$ в год. При опросе установлено, что только 5 больных были удовлетворены результатами предшествующей терапии.

Перед лечением все участники исследования жаловались на высыпания, сопровождающиеся шелушением. Кожный зуд, жжение и чувство стягивания кожи отмечали 19 человек. Зуд носил умеренный характер и был равномерным в течение суток или усиливался в вечернее и ночное время. Значения PASI до лечения колебались от 12,51 до 37,03 балла при средней величине $27,27 \pm 3,58$ балла, что соответствовало средней степени тяжести течения заболевания. Важно подчеркнуть, что у всех больных была диагностирована прогрессирующая стадия псориаза.

Исследование цитокинового статуса выявило отклонения в концентрациях ИЛ-4 у 19 (36,54%), ИЛ-6 — у 46 (88,46%), ИЛ-17 — у 27 (51,92%) и ФНО-α — у 31 (59,62%) больного.

Все результаты были обработаны с применением методов вариационной статистики при помощи программы Statistical Package for the Social Sciences 17. Сравнение средних значений двух выборок производили с использованием критериев Фишера и Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

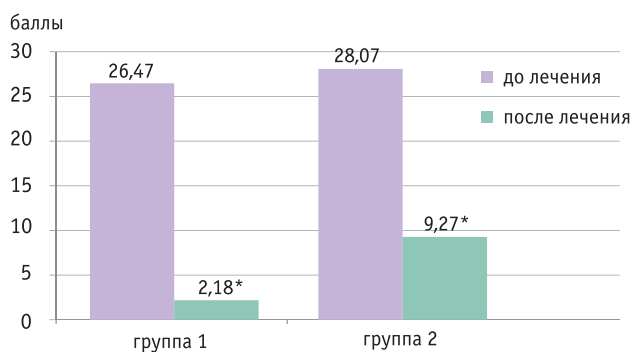
РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапия дала клинический эффект у пациентов обеих групп (рис. 1).

Рис. 1. Динамика значений Psoriasis Area Severity Index в результате лечения, баллы.

* $P \leq 0,05$.

Примечание. На рис. 1, 2 и в таблице далее: группа 1 — пациенты, получавшие традиционную терапию и Тимодепрессин ($n = 27$); группа 2 — больные, в лечении которых применяли только традиционную терапию ($n = 25$)

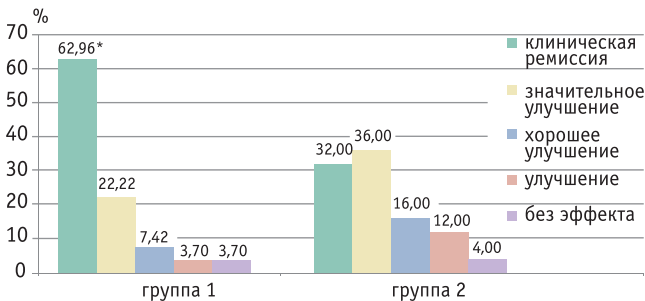


При комплексной терапии с использованием препарата Тимодепрессин PASI снизился на 91,76% (с $26,47 \pm 3,14$ до $2,18 \pm 0,03$ балла; $p \leq 0,05$). Во второй группе снижение PASI также было статистически значимым, но составило только 66,98% (с $28,07 \pm 4,02$ до $9,27 \pm 1,13$ балла; $p \leq 0,05$).

Наблюдение за пациентами позволило констатировать, что использование препарата Тимодепрессин приводит к клинически значимым результатам (к отсутствию субъективных симптомов и свежих папул и бляшек, снижению интенсивности окраски и шелушения, регрессу высыпаний) уже к 7-му дню лечения. К окончанию терапии (через месяц) был проведен сравнительный анализ ее эффективности по следующей градации: отсутствие высыпаний — клиническая

ремиссия; снижение PASI на 75% и более — значительное улучшение; на 50–74% — хорошее улучшение; на 25–49% — улучшение; менее чем на 25% — незначительное улучшение (в нашем исследовании таких случаев не было); отсутствие динамики PASI — без эффекта (рис. 2).

Рис. 2. Клиническая эффективность лечения, %.
* $P \leq 0,05$



Анализ данных осмотра пациентов после лечения свидетельствовал, что сочетание стандартной терапии с применением препарата Тимодепрессин способствует достижению ремиссии у большего количества больных, чем проведение только стандартной терапии.

Определение уровней цитокинов в динамике показало, что Тимодепрессин снижает воспалительную готовность у больных псориазом (табл.).

В первой группе в результате комплексной терапии с применением препарата Тимодепрессин удалось достичь статистически значимой положительной динамики всех исследованных цитокинов, при этом снижение уровней ФНО-α и ИЛ-4 было наиболее выраженным ($p \leq 0,001$). Во второй группе динамика уровня ИЛ-6 отсутствовала, а снижение концентраций ИЛ-4 и ФНО-α в сыворотке крови было менее интенсивным, чем в первой ($p \leq 0,05$).

Тимодепрессин хорошо переносился больными, нежелательных явлений не зарегистрировано.

Наиболее значимой в данном исследовании явилась оценка отдаленных результатов, которую проводили через год после окончания лечения. Среднее количество обострений в первой группе составило $1,03 \pm 0,11$, а во второй — $1,95 \pm 0,46$, что было статистически значимо больше, чем при комплексной терапии ($p \leq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлены выраженная клиническая эффективность и хорошая переносимость комплексной терапии обыкновенного псориаза средней степени тяжести с использованием препарата Тимодепрессин.

2. Применение препарата Тимодепрессин способствует нормализации цитокинового профиля, а также снижению количества рецидивов заболевания.

Динамика показателей цитокинового статуса ($M \pm SD$)

Таблица

Параметры	Группа 1		Группа 2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-4, пг/мл	$113,11 \pm 9,68$	$45,52 \pm 4,69^{**}$	$111,62 \pm 8,51$	$87,44 \pm 12,32^*$
ИЛ-6, пг/мл	$104,23 \pm 23,31$	$68,71 \pm 3,52^*$	$98,73 \pm 6,12$	$96,31 \pm 8,15$
ИЛ-17, пг/мл	$2,41 \pm 0,92$	$0,64 \pm 0,23^*$	$2,61 \pm 0,67$	$1,25 \pm 0,27^*$
ФНО-α, г/мл	$12,14 \pm 3,05$	$4,87 \pm 0,21^{**}$	$17,45 \pm 1,22$	$9,45 \pm 2,68^*$

Примечания.

1. ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли.

2. Знаком (*) отмечены данные, статистически значимо отличающиеся от исходных: (*) — $p \leq 0,05$;

(**) — $p \leq 0,001$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаев Э. А., Чистякова И. А. Современная терапия псориаза с учетом его иммунопатологии // Эффектив. фармакотерапия. 2013. № 8. С. 6–8.
2. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Пью Л. и др. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестн. дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47.
3. Перламутров Ю. Н., Соловьев А. М., Ольховская К. Б. Эффективность Адеметионина в комплексной терапии больных артропатическим псориазом // Consilium Medicum. Дерматология. 2010. № 2. С. 21–24.
4. Abuabara K., Azfar R. S., Shin D. B., Neimann A. L. et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. // Br. J. Dermatol. 2010. Vol. 163. N 3. P. 586–592.
5. de Bes J., Legierse C. M., Prinsen C. A., de Korte J. Patient education in chronic skin diseases: a systematic review // Acta Derm. Venereol. 2011. Vol. 91. N 1. P. 12–17.
6. Driessen R. J., Bisschops L. A., Adang E. M., Evers A. W. et al. The economic impact of high-need psoriasis in daily clinical practice before and after the introduction of biologics // Br. J. Dermatol. 2010. Vol. 162. N 6. P. 1324–1329.
7. Griffiths C. E. M., Camp R. D. R., Barker J. N. W. N. Psoriasis // Rook's textbook of dermatology / Ed. by D. A. Burns, S. M. Breathnach, N. Cox, C. E. M. Griffiths. 7th ed. Oxford: Blackwell, 2005. P. 35.1–35.69.
8. Harper E. G., Guo C., Rizzo H., Lillis J. V. et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis // J. Invest. Dermatol. 2009. Vol. 129. N 9. P. 2175–2183.
9. Kimball A. B., Guerin A., Tsaneva M., Yu A. P. et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011. Vol. 25. N 2. P. 157–163.
10. Kryczek I., Bruce A. T., Gudjonsson J. E., Johnston A. et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis // J. Immunol. 2008. Vol. 181. N 7. P. 4733–4741.
11. Lowes M. A., Bowcock A. M., Krueger J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // Nature. 2007. Vol. 445. N 7130. P. 866–873. ■