

На правах рукописи

Мельниченко Ольга Олеговна

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

14.01.10. – кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.

Научный руководитель:

Заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, д.м.н., профессор **Корсунская Ирина Марковна.**

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико – биологического агентства»

Кочергин Николай Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» декабря 2017 года в 15:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.203.26 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации по адресу: г. Москва 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.10А, аудитория № 331.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

кандидат медицинских наук,

доцент

Баткаева Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

Псориаз - это распространённый хронический воспалительный дерматоз, ассоциированный с такими системными заболеваниями и состояниями, как ожирение, гипертония, диабет, дислипидемия и метаболический синдром, а также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, а именно инфаркта миокарда и инсульта (Torres T, et. al., 2013). На сегодняшний день псориаз рассматривают как заболевание мультифакториальной природы с участием генетических, иммунных и средовых факторов (Олисова О.Ю., 2004г.)

За рубежом в дерматологии в настоящее время широко применяются методы эфферентной терапии, в частности, плазмаферез (Braunstein I, et.al., 2013; Aboud Al Kh., et.al., 2006). В России же, несмотря на многочисленные публикации и наличие разработанных методик проведения процедур, в том числе в терапии псориаза (Потекаев Н.Н., 2001, Калинин Н.Н., 2006), данные методы практически не используются, хотя дают положительные результаты (Rychkov VV, et. Al., 2009).

Несмотря на успехи как отечественных, так и зарубежных коллег в поиске новых методов и подходов к терапии псориаза, лечение тяжёлых распространённых форм заболевания остаётся актуальной проблемой дерматологии и сегодня.

Наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся изменениями показателей клинического и биохимического анализа крови и соответствующими конкретной нозологии клиническими проявлениями, у пациента с тяжёлой распространённой формой псориаза нередко ставит врача в затруднение при выборе терапии. С одной стороны, такому больному, в зависимости от формы заболевания, могут быть показаны метотрексат, ароматические ретиноиды, системные глюкокортикостероиды, ПУВА-терапия. С другой стороны, назначение этих лекарственных средств и методик лечения не представляется возможным в силу наличия коморбидных расстройств.

Таким образом, становится очевидной необходимость поиска новых методик терапии и совершенствования подходов к лечению данной категории пациентов.

Цель работы.

Оптимизация терапии тяжёлых, распространённых форм псориаза (при значениях индексов PASI>30 баллов и DLQI>10 баллов) с включением в комплексное лечение плазмафереза.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку динамики патологического процесса на коже и сроки достижения клинического улучшения у больных тяжёлыми формами псориаза (при значениях индексов PASI>30 баллов и DLQI>10 баллов) в зависимости от метода лечения у трёх групп пациентов:

I группа – «базовое лечение», включающее дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие препараты, при наличии показаний – седативные, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные лекарственные средства, витаминотерапию, топические препараты;

II группа – «базовое лечение» в сочетании с процедурами плазмафереза;

III группа – «базовое лечение» в сочетании с процедурами плазмафереза и инъекциями препарата метотрексат.

2. Провести сравнительную оценку динамики показателей биохимического анализа крови у I, II и III группы пациентов с тяжёлыми формами псориаза.

3. Проанализировать изменения уровня цитокинов у I и II группы больных с тяжёлыми формами псориаза.

4. Провести сравнительную оценку отдалённых результатов лечения у пациентов I, II и III групп с тяжёлыми формами псориаза в зависимости от метода терапии.

Научная новизна.

Разработан алгоритм назначения процедур плазмафереза в зависимости от формы псориаза и клинических проявлений заболевания.

Разработан алгоритм сочетанного назначения процедур плазмафереза и инъекций препарата метотрексат.

Практическая значимость работы:

1. Разработанные алгоритмы дают возможность сократить сроки госпитализации при лечении тяжёлых, распространённых форм псориаза, а также удлинить ремиссию заболевания.

2. Предложенные схемы лечения позволяют снизить дозировку, а в ряде случаев и отказаться от применения гепатотоксичных препаратов и методов терапии.

3. Полученные данные позволяют использовать разработанные методики при ряде сопутствующих соматических патологий, сопровождающихся изначально высокой активностью ферментов печени.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Включение в комплексную фармакотерапию тяжёлых форм псориаза (при значениях индексов PASI>30 и DLQI>10) процедур плазмафереза способствует более быстрому регрессу клинических проявлений заболевания, а также позволяет увеличить межрецидивный период.

2. Включение в комбинированную фармакотерапию тяжёлых форм псориаза процедур плазмафереза позволяет отказаться или снизить дозировки гепатотоксичных препаратов и методик лечения.

3. После проведения курса плазмафереза в случае необходимости возможно назначение гепатотоксичных препаратов и методик лечения той категории пациентов, которым данные методы ранее были противопоказаны в силу высокой активности печёночных трансаминаз.

Внедрение полученных результатов:

Результаты работы внедрены в практику филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Личный вклад автора.

Автор диссертационной работы лично провела обследование всех больных, вошедших в данную работу, осуществляла стационарное ведение пациентов, страдающих псориазом. Заполнение разработанных для данного исследования анкет, ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов с псориазом осуществлялись лично диссертантом в соответствии с фамилией обследуемого, датой проведённого исследования, фактическими данными. Автор самостоятельно провела статистический анализ полученных результатов.

Апробация работы:

Материалы работы и основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конференциях:

- VI Международный форум дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2013 год);
- VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2014 год).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях.

Структура и объем диссертации: Работа изложена на 145 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, содержащего 36 отечественных и 175 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 18 рисунками, 31 таблицей и 8 фотографиями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования

2.1 Формирование клинических групп.

В исследовании принимали участие 127 пациентов с вульгарным псориазом тяжёлой степени, экссудативным псориазом тяжёлой степени, псориатической эритродермией, псориатическим артритом. Все пациенты получали стационарное лечение в ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко, в филиалах ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ «Вешняковский» и «Клиника им. В.Г. Короленко» в период с 2012 по 2016гг., в том числе 59 женщин и 68 мужчин (рисунок 1).

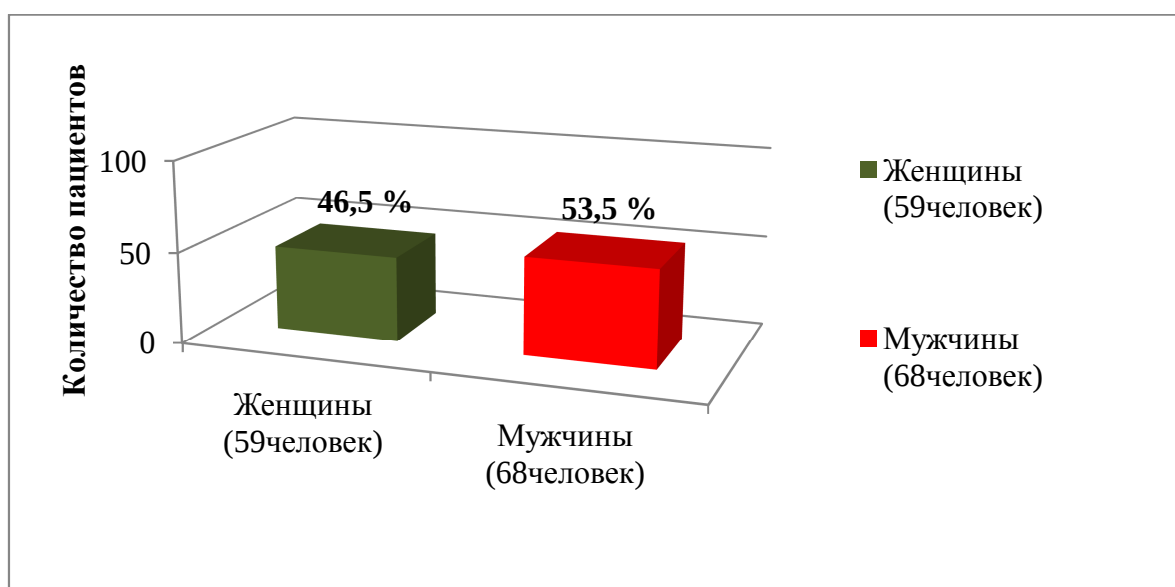


Рисунок 1. Гендерное распределение больных тяжёлыми формами псориаза.

Критерии включения в исследование:

- 1) Торпидное течение псориатического процесса на коже.
- 2) Применение в анамнезе гепатотоксичных препаратов и методик лечения, а именно: метотрексат, системные ретиноиды, ПУВА-терапия; а также системных

глюкокортикостероидов.

3) Все больные подписывали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

4) Возраст пациента более 18 лет.

5) Тяжёлая, распространённая форма псориаза (значение индексов PASI>30 баллов и DLQI>10 баллов).

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни пациента с учётом факторов риска развития псориаза и воздействия триггерных факторов в дальнейшем (генетическая предрасположенность, алиментарные факторы, в том числе злоупотребление алкоголем, курение; факторы внешней среды, такие как стресс; перенесённые накануне дебюта и/или обострения заболевания острые стрепто- или стафилококковые инфекции верхних дыхательных путей и др.). Для оценки распространённости и тяжести псориаза и влияния заболевания на качество жизни оценивалась площадь поражения кожи (BSA), рассчитывались индексы PASI и DLQI.

Всем пациентам проводили клиническое и биохимическое исследование крови. Клиническое исследование крови выполнялось на гематологическом анализаторе «PCE-90» (Япония) с определением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня гемоглобина и СОЭ. При биохимическом исследовании крови определяли уровень содержания в сыворотке общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, общего билирубина, печёночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, глюкозы. Исследование проводилось на биохимическом анализаторе «Konelab» (Финляндия). Перед назначением процедур плазмафереза для исключения противопоказаний со стороны свёртывающей системы крови проводилось определение основных показателей коагулограммы. Данное обследование выполнялось на полуавтоматическом одноканальном коагулометре «Coatron M1» (Германия).

Нами было проведено исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови больных псориазом, а именно фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина 8 (IL-8), IL-10, IL-17A, IL-18, IL-31. Забор крови осуществлялся в стерильные пробирки с гепарином. Исследование было выполнено на реактивах ELISA («Immunotech», Франция), а также с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Вид измерений – фотометрия, метод – двухволновой.

Для оценки структурных изменений кожи нами было проведено ультразвуковое

дермасканирование с помощью системы цифровой ультразвуковой визуализации DUB (Digital Ultraschall Bildsystem) производства Taberna pro medicum, Германия.

Методы лечения.

Всем пациентам назначалось комплексное лечение, включающее в себя внутривенные капельные инфузии, инъекционные препараты, препараты для приёма внутрь, наружное лечение и физиотерапевтические методики.

В комплексную терапию 78 пациентов был включен мембранный плазмаферез, часть пациентов (25 человек) сочетали применение плазмафереза с еженедельными инъекциями препарата «метотрексат» в дозировке 10 мг.

Метотрексат является «золотым стандартом» в лечении псориаза, а также широко применяется в терапии псориатического артрита. Препарат относится к группе антиметаболитов, обладает противоопухолевым, цитостатическим, иммунодепрессивным действием, подавляет пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов.

Терапевтическая значимость плазмафереза состоит в элиминации иммунных комплексов, метаболитов, экзогенных токсинов за счёт использования пороволоконных и плоских фильтров, размер отверстий которых составляет 0,2-0,77 мкм, что позволяет задерживать клетки крови, однако не препятствует свободному движению плазмы.

В ходе нашего исследования процедуры проводились на портативном полифункциональном аппарате ГЕМОС-ПФ для плазмафереза, гемосорбции и других методов детоксикации (рисунок 2).



Рисунок 2. Портативный полифункциональный аппарат ГЕМОС-ПФ для плазмафереза, гемосорбции и других методов детоксикации.

Аппарат работает по щадящей и наиболее безопасной одноигольной схеме подключения единственной периферической вены. Возможно и двухигольное подключение. Адаптивно подстраивается к венозному кровотоку пациента. Аппарат "Гемос-ПФ" обладает оптимальным сочетанием клинической эффективности, повышенной безопасности, высокой надежности, компактности и мобильности.

Перед процедурой плазмафереза врач проводил осмотр пациента, термометрию, измерение артериального давления, пульса, оценку общего состояния больного, расчёт объема циркулирующей плазмы (ОЦП). ОЦП больного рассчитывался на основании роста, веса и гематокрита по общепринятой методике. Данные о пациенте и ходе операции заносились в соответствующий протокол.

Пациент размещался в специально оборудованном кресле, проводилась катетеризация локтевой вены с использованием периферического катетера. При проведении процедур мембранного плазмафереза применялась одноигольная схема подключения. Для предотвращения образования тромбов и отложений агрегатов тромбоцитов в экстракорпоральной циркуляции и местах сосудистых доступов проводилась стабилизация крови. С этой целью использовалось комбинированное применение цитратного раствора в дозе 70-150 мл и/или гепарина в дозе 7,5-12,5 тыс. ЕД. Цитрат угнетает как агрегацию тромбоцитов, так и формирование тромба. Гепарин, являющийся системным антикоагулянтом, действует на несколько ступеней системы свертывания, прежде всего, увеличивая активность антитромбина III. Комбинированное применение цитрата и гепарина позволяет снизить дозировки каждого препарата.

За одну процедуру проводилось удаление 300-800 мл объема циркулирующей плазмы, что составляло 20-30% ОЦП. Замещение удаленной плазмы проводилось кристаллоидным раствором, а именно 0,9 % раствором натрия хлорида в соответствующем объеме. Процедура занимала в среднем около 1,5-3 часов. По окончании операции проводилось повторное измерение параметров артериального давления, пульса, оценка общего состояния больного. Курс лечения состоял из 4-6 процедур, которые выполнялись с интервалом от 1 до 3 дней. В ходе курса мембранного плазмафереза удалялось 1-1,5 объема циркулирующей плазмы.

Методы, применённые для оценки результатов лечения

Оценка результатов лечения проводилась комплексно на основе клинической оценки (визуальный контроль) регресса высыпаний на коже, динамики международных индексов оценки тяжести заболевания – показателей PASI и DLQI, изменений данных

лабораторных методов исследований: основных показателей клинического, биохимического анализов крови, уровня цитокинов в сыворотке крови, а также данных высокочастотного ультразвукового сканирования кожи.

«Выраженное улучшение» констатировалось при снижении индекса PASI на 75% от исходного и более и достижении показателя индекса DLQI 5 баллов и менее. При снижении индекса PASI на 51-74% от исходного и достижении значения индекса DLQI 6-10 баллов результат лечения определялся как «умеренное улучшение». При снижении индекса PASI менее чем на 50% и сохранении значения DLQI более 10 баллов результат терапии расценивался как «незначительное улучшение».

Кроме того, оценивалась динамика показателей клинического и биохимического анализов крови, уровня цитокинов в сыворотке крови и изменения на сканограммах, полученных в результате ультразвукового сканирования кожи.

Метод статистической обработки данных.

Полученные нами данные были объединены в электронную таблицу. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программного оборудования Windows 7, программ Microsoft Excel, Statistika 12,0 методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента для парных выборок при подтверждении статистической достоверности изменения индексов PASI и DLQI, а также показателей клинического, биохимического анализов крови и уровней цитокинов. В работе приведены выборочные средние значения показателей, в качестве разброса экспериментальных данных указаны выборочные стандартные отклонения.

Статистическая оценка полученных результатов проводилась при минимальном допустимом уровне вероятности (95%), традиционно применяемом в медико-биологических исследованиях. Различия считались достоверными при полученном значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Нами было обследовано 127 пациентов, страдающих псориазом, в том числе 68 мужчин и 59 женщин. Возраст больных варьировал в пределах от 18 до 78 лет, большинство пациентов составили люди «второго зрелого» и «пожилого» периодов жизни (43,3% и 27,6% соответственно). У 47 пациентов была диагностирована вульгарная форма заболевания, у 72 – экссудативный псориаз, у 8 – псориагическая эритродермия (рисунок 3).

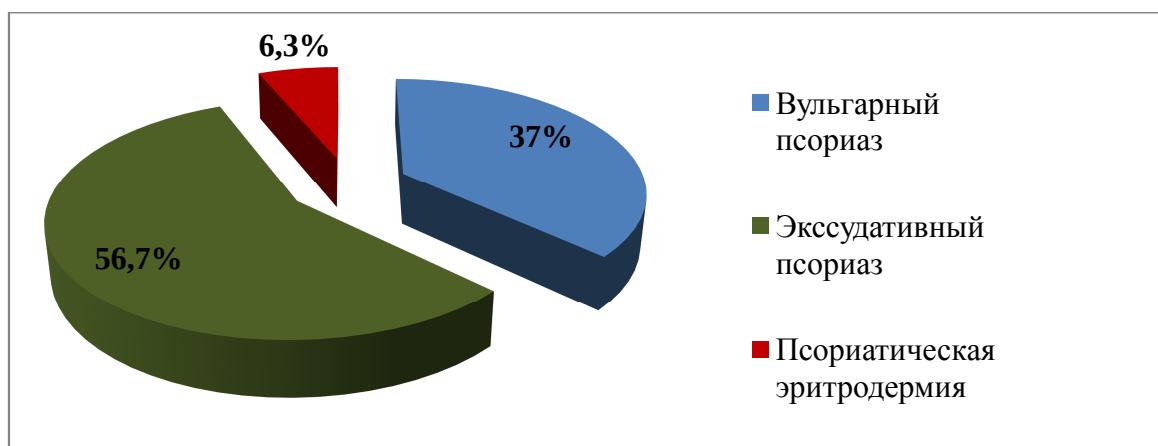


Рисунок 3. Распределение обследованных пациентов в соответствии с клинической формой заболевания в процентном соотношении.

По результатам комплексного обследования с применением международных индексов оценки тяжести заболевания степень псориаза у всех больных была расценена как тяжёлая: площадь поражения составила более 10% кожного покрова, индекс PASI – более 30 баллов, индекс DLQI – более 10 баллов. Все пациенты имели хроническое рецидивирующее течение дерматоза, с короткими ремиссиями и частыми обострениями; преобладали пациенты с ремиссией от 3 до 6 месяцев (64,6% обследованных) и до 1 года (18,1%), рисунок 4).

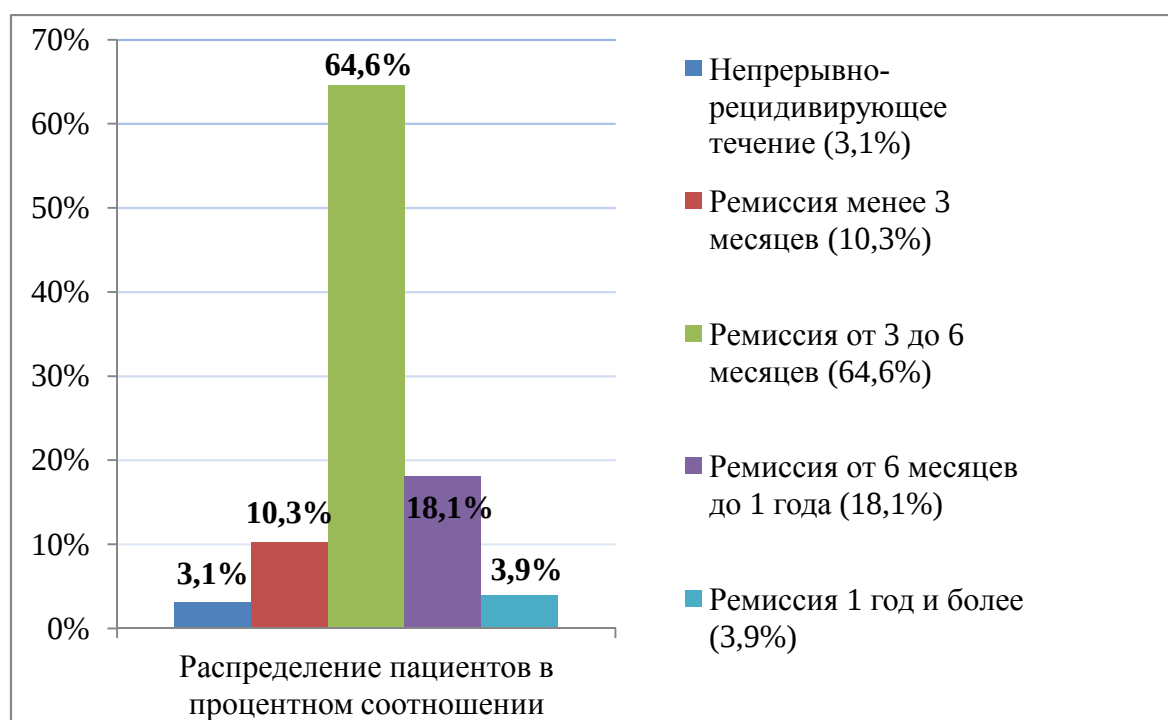


Рисунок 4. Распределение пациентов обследованной группы в зависимости от длительности ремиссии накануне настоящего обострения в процентном соотношении.

Все больные получали ранее гепатотоксичные препараты и методики лечения, а

именно метотрексат, ароматические ретиноиды, ПУВА-терапию; часть пациентов применяли ранее системные глюкокортикостероидные препараты. У значительного числа больных отмечались сопутствующие заболевания. Так, у большинства пациентов (67,7%) имели место заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения, жировой гепатоз, гепатомегалия, токсические лекарственные гепатиты и поражения печени, вызванные злоупотреблением спиртными напитками, и др.). 35,4% больных имели сердечно-сосудистую патологию (гипертоническая болезнь, аритмии, ОНМК в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения и др.), 26,8% - заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, заболевания щитовидной железы и др.), 9,4% - заболевания бронхо-лёгочной системы (хронический бронхит вне обострения и др.), 7,9% - заболевания мочеполовой сферы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, миома матки и др.), 10,2% - офтальмологическую патологию (миопия, глаукома, катаракта и др.).

По результатам лабораторных методов исследования у части больных отмечался лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускоренная СОЭ, увеличение содержания печёночных трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 1,5 раза), гипергликемия, увеличение уровня мочевой кислоты. Кроме того, при комплексном обследовании был выявлен дисбаланс цитокинового статуса: повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18), противовоспалительного цитокина IL-10, а также IL-31. Результаты, полученные нами при изучении цитокинового статуса больных псориазом в отношении противовоспалительного IL-10 (повышение в 1,6 раз) и провоспалительного IL-17A (в среднем в 3 раза ниже диапазона нормальных значений), отличаются от данных, описанных в литературе, свидетельствующих о значительной роли избыточно синтезирующегося IL-17A в развитии различных форм псориаза (Lee E., et al., 2015; Chhabra S., et.al., 2016), а также о снижении продукции IL-10 при данном заболевании (Asadullah K., et.al., 1998; Hayashi M, et.al., 2016). С учётом анамнеза пациентов обследуемой группы, длительности заболевания, распространённости и тяжести процесса, применения ранее противовоспалительной терапии, цитостатиков, ретиноидов, глюкокортикостероидов, данные изменения следует интерпретировать как следствие неизбежной активации противовоспалительных процессов в организме больных псориазом, вследствие чего произошло компенсаторное увеличение уровня противовоспалительных и снижение уровня провоспалительных цитокинов.

По данным ультразвукового сканирования кожи отмечались особенности, характерные для данного заболевания, а именно утолщение эпидермиса, гиперэхогенные

зоны над поверхностью эпидермиса, чёткое отграничение эпидермиса от дермы, утолщение дермы, визуализировавшейся в качестве гипозоженной зоны. Изменения на сканограммах отражали как клиническую, так и характерную для псориаза патоморфологическую картину (гиперкератоз, паракератоз, акантоз, отёк дермы, лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат).

Все пациенты получали базовую терапию, включающую в себя дезинтоксикационные, десенсибилизирующие средства, гепатопротекторы, седативные, при наличии зуда – антигистаминные препараты и наружную терапию (топический кортикостероид, кератопластические, кератолитические средства). При отсутствии противопоказаний проводилось физиотерапевтическое лечение: ультрафонофорез дексаметазона на бляшки, магнитотерапия при болях и ограничении подвижности в суставах). В комплексную терапию ряда пациентов был включён мембранный плазмаферез. Часть пациентов сочетали процедуры плазмафереза с инъекциями препарата метотрексат.

В зависимости от методов лечения пациенты были разделены **на 3 группы.**

Пациенты I группы получали комбинированную лекарственную терапию – дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие препараты, при наличии показаний – седативные, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные лекарственные средства, витаминотерапию, топические препараты - «базовое лечение» (49 человек).

Пациенты II группы в дополнение к вышеописанной комбинированной терапии получали процедуры плазмафереза (53 человека).

Пациенты III группы получали «базовое лечение» в сочетании с процедурами плазмафереза и инъекциями препарата метотрексат (25 человек).

Следует подчеркнуть, что распределение пациентов по группам было равномерным по форме, распространённости и тяжести заболевания, а также по получаемому лечению. Отличие состояло лишь в наличии/отсутствии в комплексной терапии процедур плазмафереза и инъекций метотрексата.

При выборе кратности назначения и длительности курса лечебного плазмафереза учитывался характер патологического процесса на коже и особенности течения заболевания.

При вульгарной форме псориаза тяжёлой степени, при наличии слабого или умеренно выраженного шелушения, процедуры назначались с интервалом 2 дня (через 2 дня на третий), длительность каждой процедуры составляла от 1,5 до 2 часов, на курс 4 процедуры. Процедуры проводились в режиме нормоволемии (то есть объём вводимого изотонического раствора соответствовал объёму удалённой плазмы).

При экссудативном псориазе у части пациентов было выявлено снижение уровня белка вследствие потери его с чешуйками при обильном средне- и крупнопластинчатом шелушении кожных покровов. В связи с этим, чтобы не провоцировать дальнейшую гипопроотеинемию, процедуры назначались реже – 1 раз в 3 дня, длительностью 1,5 – 2 часа, в режиме нормоволемии, на курс 4-6 процедур.

При псориатической эритродермии с целью дезинтоксикации и восполнения потери жидкости процедуры назначались чаще – через день, и проводились в режиме умеренной гиперволемии, то есть объём вводимого изотонического раствора натрия хлорида на 200-400 мл превышал объём отфильтрованной плазмы. Соответственно, и длительность процедуры увеличивалась до 2,5 – 3 часов. Курс лечебного плазмафереза при данной форме заболевания состоял из 4-6 процедур.

Количество процедур на курс определялось динамикой патологического процесса на коже. Так, при вульгарной форме заболевания умеренное и выраженное улучшение было отмечено уже после 3-4 процедур, в то время как при экссудативном псориазе и эритродермическом поражении кожи разрешение высыпаний наступало медленнее, и требовалось, как правило, 5-6 процедур.

После проведения 2-4 сеансов плазмафереза и нормализации печёночных трансаминаз, 25 больным, при отсутствии или слабо выраженном улучшении со стороны кожных покровов, в дополнение к процедурам плазмафереза были назначены еженедельные инъекции препарата метотрексат в дозировке 10 мг. В дальнейшем сеансы плазмафереза выполнялись еженедельно. Инъекции метотрексата осуществлялись в тот же день непосредственно вслед за плазмаферезом, или на следующий день после него. В ходе госпитализации больные получали 2-3 инъекции препарата метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза.

Через 2 недели от начала лечения у пациентов обеих групп был проведён подсчёт индекса PASI и сравнение полученных результатов.

Через 21 день от начала терапии было проведено повторное клинико-лабораторное обследование пациентов, подсчёт индексов PASI и DLQI, исследование цитокинового статуса, ультразвуковое сканирование кожи, была проведена сравнительная оценка полученных данных.

Также нами был проведён анализ отдалённых результатов в течение года у пациентов всех трёх групп и их сравнение.

В ходе данного исследования нами было показано, что в отношении большинства интерлейкинов плазмаферез выраженного изменения по цитокиновому статусу не даёт в сравнении с базовой терапией. Достоверное снижение уровня цитокинов имело место вне

зависимости от метода лечения, однако TNF- α , IL-18 и IL-10 не достигли значений нормы ни в одной из групп. Необходимо отметить, что у пациентов, получавших плазмаферез, по окончании терапии отмечалось статистически значимое снижение IL-10 в сравнении как с показателями до лечения, так и значениями у больных I группы ($p < 0,05$, таблица 1).

Таблица 1. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови у больных псориазом.

Цитокин	Норма, пг/мл	Содержание в сыворотке крови		
		До лечения (n=29)	После лечения, I группа (базовая терапия, n=14)	После лечения II группа (базовая терапия+ плазмаферез, n=15)
Провоспалительные цитокины				
TNF-α	< 2,5	141,57±21,9	126,07±13,5 *	127,31±11,71*
IL 8	0-10	6,32±1,8	4,1±1,1 *	7,7±2,1
IL 18	55-280	504,05±83,21	372,24±61,7*	384,21±55,8*
IL 17A	6,6-12,58	2,22±0,82	1,88±0,65*	1,97±0,48*
Противовоспалительный цитокин				
IL 10	0-31	50,4±14,1	60,32±6,02 *#	31,9±12,19*#

* $p < 0,05$ – изменения показателей после лечения достоверны для 5% уровня значимости в I и II группах в сравнении с аналогичными показателями до лечения.

$p < 0,05$ – значение IL 10 после лечения у пациентов II группы достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем больных I группы для 5% уровня значимости.

При оценке динамики интерлейкина 31 было выявлено, что уровень данного цитокина достоверно снизился у пациентов обеих групп и достиг границ нормального диапазона (таблица 2).

Таблица 2. Динамика уровня IL-31 в сыворотке крови больных псориазом.

Цитокин	Норма, пг/мл	Содержание в сыворотке крови		
		До лечения (n=29)	После лечения, группа I (базовая терапия, n=14)	После лечения группа II (базовая терапия+ плазмаферез, n=15)
IL 31	31,3 – 74,3	80,32 $\pm$ 28,3	48,27 $\pm$ 15,41*	45,15 $\pm$ 14,3*

* $p < 0,05$ – изменения показателей после лечения достоверны для 5% уровня значимости в I и II группах в сравнении с аналогичными показателями до лечения.

Клинические же показатели при включении в комплексную фармакотерапию псориаза процедур плазмафереза и инъекций препарата метотрексат значительно изменяются. Разрешение высыпаний на коже наступает быстрее. Отмечается более выраженное и быстрое снижение индекса PASI у пациентов с вульгарным и экссудативным псориазом, что проявилось уже на второй неделе лечения (рисунок 5,6). Следует отметить, что у пациентов III группы, в комплексную терапию которых был включен мембранный плазмаферез, положительная динамика клинической картины была достигнута достоверно раньше в сравнении с пациентами I и II групп ($p < 0,05$)

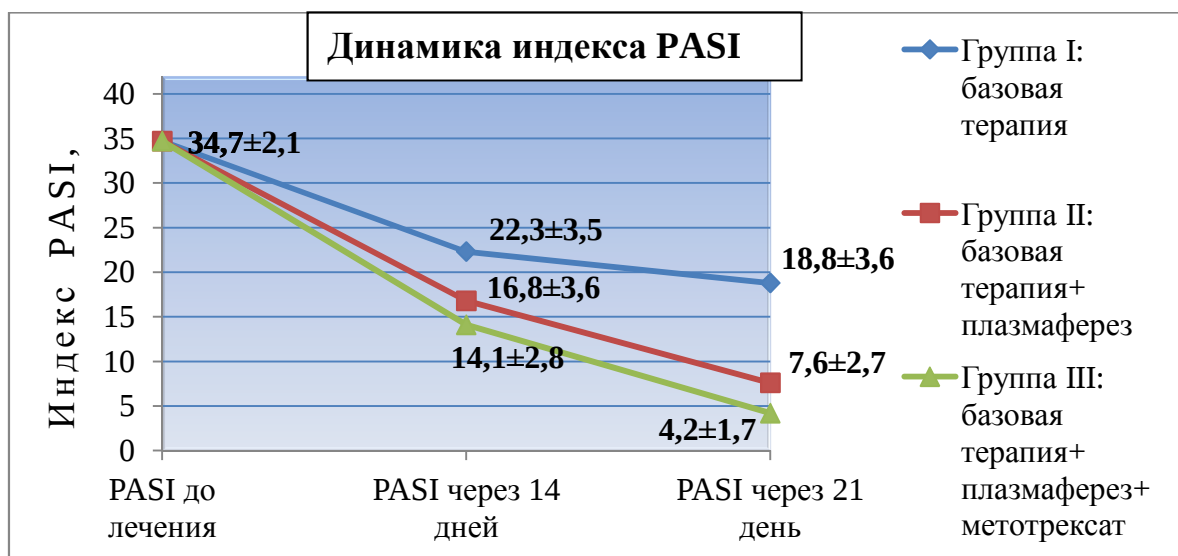


Рисунок 5. Динамика индекса PASI у пациентов с вульгарным псориазом на фоне лечения.

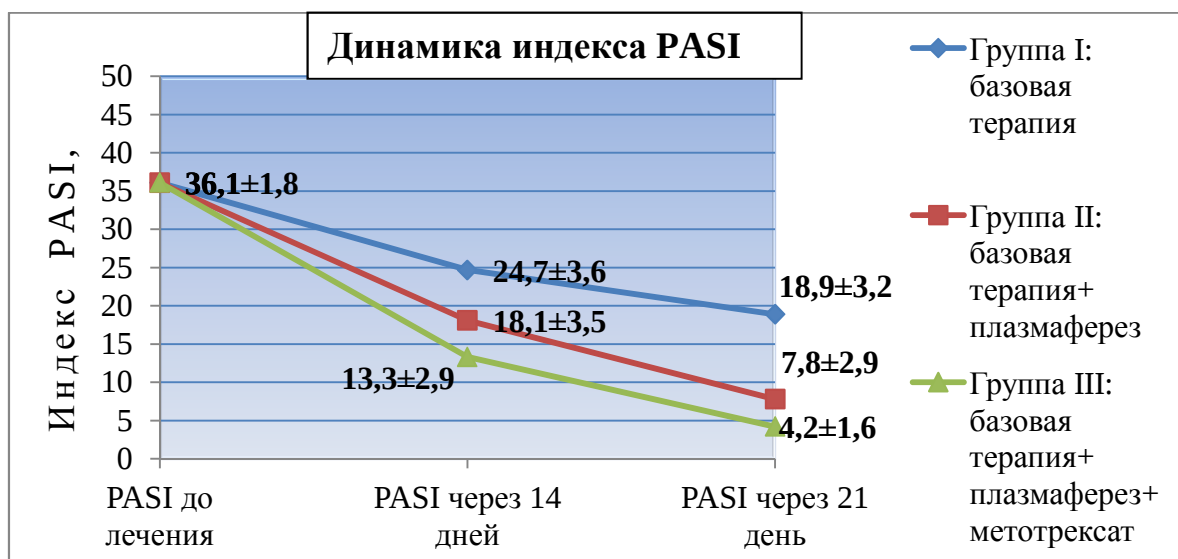


Рисунок 6. Динамика индекса PASI у пациентов с экссудативным псориазом на фоне лечения.

При псориатической эритродермии регресс высыпаний наступал медленнее. Клинически распространённость высыпаний и интенсивность эритематозных проявлений у пациентов с эритродермией всех групп начинали снижаться на второй неделе терапии. Положительная динамика патологического процесса на коже коррелировала со снижением интенсивности зуда и чувства стянутости кожи, улучшением общего самочувствия. К завершению периода пребывания на стационарном лечении у большинства пациентов значительная часть высыпаний разрешалась пятнами вторичной гиперпигментации коричневой окраски, у части больных - гипопигментированными пятнами; инфильтрация и шелушение значительно уменьшились или регрессировали. Клинически более быстрый и выраженный регресс высыпаний отмечался у пациентов III группы, получающих базовую терапию в сочетании с плазмаферезом и метотрексатом.

При анализе индекса DLQI через 21 день от начала лечения данный показатель достоверно снизился у всех пациентов, однако более выраженное снижение было достигнуто у пациентов III группы, получающих плазмаферез в сочетании с инъекциями метотрексата. Так, у пациентов с вульгарным псориазом индекс DLQI после лечения в I группе составил $14,9 \pm 1,8$ баллов, во II группе - $8,9 \pm 1,7$, в то время как в III группе - $3,8 \pm 1,6$ баллов; при экссудативном псориазе - $14,3 \pm 1,9$, $10,3 \pm 1,8$ и $4,3 \pm 2,1$ соответственно. Схожие данные получены у больных псориатической эритродермией: $14,7 \pm 1,7$ в I группе, $9,9 \pm 1,6$ во II группе и $4,1 \pm 1,8$ в III группе (изменения достоверны для 5% уровня значимости, $p < 0,05$).

По окончании терапии, согласно комплексной оценке клинических проявлений, данных ультразвукового сканирования кожи, значений международных индексов, плазмаферез показал существенное преимущество в сравнении с базовой терапией, однако наилучшие результаты были достигнуты у больных, лечение которых сочетало в себе процедуры плазмафереза с инъекциями препарата метотрексат.

Так, среди пациентов I группы, получавших базовую терапию, у 54% больных отмечалось незначительное улучшение (изменение PASI менее чем на 50% и значение DLQI более 10 баллов), у 40% - умеренное улучшение (изменение PASI на 51-74%, значение DLQI 6-10 баллов), у 6% - выраженное улучшение (изменение PASI более 75%, значение DLQI 5 баллов и менее).

Среди пациентов II группы, в комплексную терапию которых был включен мембранный плазмаферез, незначительное улучшение отмечалось у 29% больных, умеренное улучшение - у 53%, выраженное улучшение - у 18%.

У пациентов III группы незначительное улучшение отмечалось лишь в 7% случаев, умеренное улучшение - у 28 % больных, выраженное улучшение - у 65% пациентов

(рисунок 7).

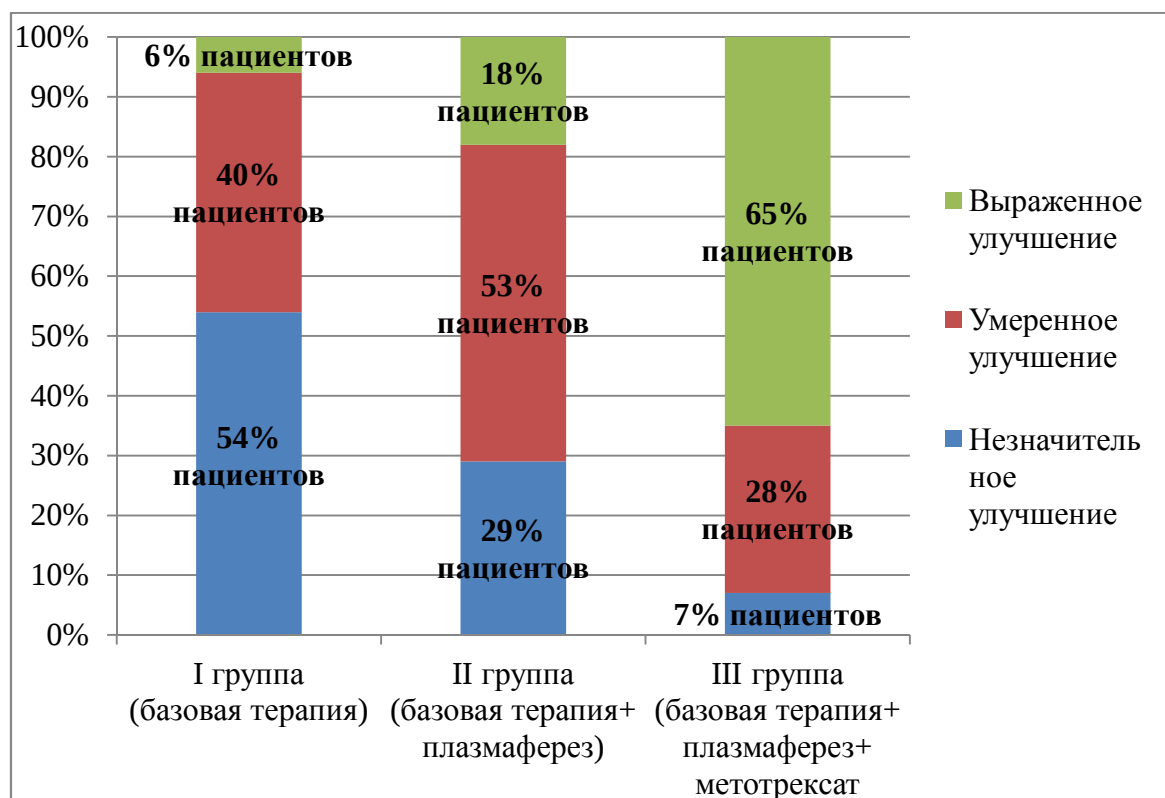


Рисунок 7. Комплексная оценка результатов лечения.

Таким образом, у пациентов, получавших в составе комбинированной терапии мембранный плазмаферез в сочетании с инъекциями препарата метотрексат, отмечалось наиболее выраженное и быстрое улучшение клинической картины, что наглядно показано с помощью проведённой нами оценки динамики международных индексов на фоне лечения, а также комплексной оценки результатов лечения.

Кроме того, у пациентов, получающих плазмаферез, было показано достоверно более выраженное снижение показателей биохимического анализа крови, в частности – трансаминаз, что при необходимости дает возможность назначить такие препараты, как ароматические ретиноиды, метотрексат, ПУВА-терапию (таблица 3).

Таблица 3. Динамика показателей биохимического анализа крови у больных псориазом.

Показатель	Нормальные значения	Содержание в сыворотке крови			
		До лечения (n=127)	После лечения		
			I группа (базовая терапия), n=49	II группа (базовая терапия+ плазмаферез), n=53	III группа (базовая терапия+ плазмаферез+ метотрексат), n=25
АЛТ	0-42,0 ммоль/л	57,8±7,1 ммоль/л	45,9±7,3* (-21%)	34,7±8,1*# (-40%)	36,7±5,3*# (-37%)
АСТ	0-37,0 ммоль/л	48,5±8,1 ммоль/л	41,7±6,7* (-14%)	29,5±5,9*# (-39%)	32,8±6,2*# (-32%)
ГГТ	9,0-61,0 ЕД/л	94,2±8,9 ЕД/л	73,8±7,4* (-22%)	42,8±6,2*# (-55%)	44,1±6,6*# (-53%)

*p <0,05 – изменения показателей после лечения достоверны для 5% уровня значимости во всех группах в сравнении с аналогичными показателями до лечения.

#p <0,05 – показатели II и III групп на фоне лечения достоверно ниже в сравнении с I группой для 5% уровня значимости.

Из представленных в таблице 3 данных видно, что наблюдалось достоверное снижение исследуемых показателей у больных всех трёх групп. Однако у пациентов, в терапию которых был включен мембранный плазмаферез, изменения были намного более выраженными, уровень трансаминаз достиг диапазона нормальных значений в большинстве случаев. Изменения достоверны для 5% уровня значимости (p<0,05). Отмечалось снижение показателей на 19 – 33 % более выраженное в сравнении с пациентами I группы.

Следует отметить, что благодаря нормализации печёночных трансаминаз мы получили возможность назначить инъекции препарата метотрексат группе больных, не имеющих достаточного улучшения на фоне терапии (группа III). Примечательно, что при сочетанном применении еженедельных процедур плазмафереза и метотрексата, не было выявлено выраженной отрицательной динамики со стороны уровня печёночных ферментов: показатели АЛТ, АСТ и ГГТП у больных II и III групп на фоне лечения достоверно ниже в сравнении с I группой для 5% уровня значимости.

Для оценки отдалённых результатов того или иного вида лечения было назначено дополнительное обследование и наблюдение пациентов после выписки из стационара. Анализ отдалённых результатов показал, что в течение 1 года после лечения обострение заболевания возникло у 89,3% больных I группы, у 55,9% больных II группы и лишь у 28,5% пациентов III группы. Таким образом, включение в комплексную фармакотерапию псориаза процедур плазмафереза способствует удлинению межрецидивного периода, однако наилучшие результаты даёт методика сочетанного применения сеансов плазмафереза и инъекций препарата метотрексат (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ отдалённых результатов лечения и данных анамнеза.

Длительность ремиссии	Количество пациентов (abs, %)			
	До лечения (n=127)	После лечения, I группа (n=28)	После лечения, II группа (n=34)	После лечения, III группа (n=14)
Непрерывно-рецидивирующее течение	3 (2,9%)	0	0	0
Менее 3 мес.	8 (7,8%)	2 (7,2%)	0	0
3-6 мес.	69 (67,7%)	17 (60,7%)	7 (20,6%)	1 (7,1%)
6 мес. – 1 год	17 (16,7%)	6 (21,4%)	12 (35,3%)	3 (21,4%)
Более 1 года	5 (4,9%)	3 (10,7%)	15 (44,1%)	10 (71,5%)

ВЫВОДЫ

1. На основании сравнительного анализа динамики патологического процесса на коже и сроков достижения клинического улучшения у трёх групп больных тяжёлыми формами псориаза (**I группа** – «базовое лечение», **II группа** – «базовое лечение» в сочетании с процедурами плазмафереза, **III группа** – «базовое лечение» в сочетании с процедурами плазмафереза и инъекциями препарата метотрексат) было показано, что наиболее быстрый и значительный регресс клинических проявлений на коже отмечался у пациентов II и III групп в сравнении с больными I группы, однако лучшие результаты были достигнуты у III группы больных.

2. Выявлено, что показатели биохимического анализа крови, а в частности активность печёночных трансаминаз, на фоне лечения у пациентов II и III групп были достоверно ниже в сравнении с пациентами I группы. При сравнении показателей больных II и III групп достоверных изменений не выявлено. Таким образом, согласно данным биохимического анализа крови, метотрексат в сочетанном применении с процедурами плазмафереза, не оказал токсического действия на печень.

3. Показано, что достоверные изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов отмечались как при назначении «базового» лечения, так и при включении в терапию процедур плазмафереза, однако данные показатели не всегда достигали границ нормы.

4. Констатировано, что «базовая терапия» (I группа больных) практически не оказала влияния на длительность ремиссии, в то время как у пациентов II и III групп межрецидивный период удлинился. Однако наилучшие результаты были выявлены у больных III группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексной терапии вульгарного псориаза тяжёлой степени целесообразно назначение процедур плазмафереза с интервалом 2 дня (проведение процедур через два дня на третий), на курс 4 процедуры.

2. В комплексном лечении экссудативного псориаза тяжёлой степени процедуры плазмафереза целесообразно назначать с интервалом 3 дня (проведение процедур через три дня на четвёртый), на курс 4-6 процедур.

3. В комплексной терапии псориатической эритродермии процедуры плазмафереза целесообразно проводить через день, на курс 4-6 процедур (таблица 5, рисунок 8).

Таблица 5. Клинические рекомендации по включению в комплексную фармакотерапию тяжёлых распространённых форм псориаза процедур плазмафереза.

Диагноз	Рекомендации по проведению процедур плазмафереза
Вульгарный псориаз	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме нормоволемии, через 2 дня на третий, длительность процедуры 1,5-2 часа, на курс 4 процедуры.
Экссудативный псориаз	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме нормоволемии, через 3 дня на четвёртый, длительность процедуры 1,5-2 часа, на курс 4-6 процедур.
Псориатическая эритродермия	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме умеренной гиперволемии (объём вводимого 0,9% раствора NaCl на 200-400 мл больше объёма удалённой из кровотока плазмы), через день, на курс 4-6 процедур

4. После проведения 2-4 сеансов плазмафереза по вышеописанной схеме и нормализации печёночных трансаминаз, при отсутствии или недостаточном клиническом улучшении целесообразно дополнительное назначение инъекций препарата метотрексат в низких дозировках. Инъекции и процедуры плазмафереза необходимо выполнять еженедельно по следующей методике: 10 мг метотрексата вводится внутримышечно непосредственно после сеанса плазмафереза или на следующий день после него (рисунок 9).

Алгоритм назначения процедур плазмафереза в зависимости от формы псориаза и клинических проявлений заболевания.

- **Вульгарный псориаз:** процедуры плазмафереза с интервалом **2 дня**, V вв. 0,9% NaCl = V уд.плазмы (300-800мл), курс **4 процедуры**.
- **Экссудативный псориаз:** процедуры плазмафереза с интервалом **3 дня**, V вв. 0,9% NaCl = V уд.плазмы (300-800мл), курс **4-6 процедур**.
- **Псориатическая эритродермия:** процедуры плазмафереза с интервалом **1 день**, V вв. 0,9% NaCl > V уд.плазмы на 200-400 мл, курс **4-6 процедур**

Рисунок 8. Алгоритм назначения процедур плазмафереза в зависимости от формы псориаза и клинических проявлений заболевания.

Алгоритм комплексной терапии тяжёлых форм псориаза: сочетание плазмафереза и инъекций препарата метотрексат (MTX)

I этап:

Плазмаферез

2-4 сеанса

*Интервал и V вв. 0,9% NaCl в зависимости от клинических данных (см. выше)



Клиническое улучшение

Продолжить курс плазмафереза



II этап:

MTX+Плазмаферез



Еженедельно:

процедура плазмафереза + MTX 10 мг **в/м** непосредственно после сеанса или на следующий день.

Рисунок 9. Алгоритм комплексной терапии тяжёлых форм псориаза: сочетание плазмафереза и инъекций препарата метотрексат.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мельниченко О.О.**, Качанова Н.В., Васильева А.Ю., Маляренко Е.Н., Корсунская И.М. Опыт комплексной фармакотерапии псориаза: сочетание метотрексата с процедурами плазмафереза в одном протоколе. // Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).2017;1: 10-13.
2. **О.О. Мельниченко, И.М. Корсунская, Л.В. Буреломова, М.В. Новосельцев, О.Н. Померанцев. Особенности ведения пациентов с ладонно-подошвенным пустулёзным псориазом. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. №29, 2014г., стр. 49-53**
3. Е.В. Денисова, Л.Ш. Тогоева, **О.О. Мельниченко**, А.Е. Буткалюк, И.М. Корсунская. Особенности гомеопатических препаратов в терапии псориаза. // Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).2014;3: 36-39.
4. **Мельниченко О.О.**, Радионова Е.Е., Померанцев О.Н., Корсунская И.М. Особенности ведения пациентов с распространённым псориазом и артропатиями. // Сборник тезисов VI Международного форума дерматовенерологов и косметологов, 20-22 марта 2013 года, Москва, стр. 134-135
5. **Мельниченко О.О.**, Дорджиева О.В., Лукьянова Е.Н., Качанова Н.В., Тогоева Л.Ш., Герцен А.В., Корсунская И.М. Возможности плазмафереза в дерматологии. // Сборник тезисов VII Международного форума дерматовенерологов и косметологов, 19-21 марта 2014 года, Москва, стр. 100
6. **Мельниченко О.О.**, Новосельцев М.В., Померанцев О.Н., Корсунская И.М. К вопросу о дифференциальной диагностике ладонно-подошвенного пустулёзного псориаза тип Барбера и экземы с преимущественным поражением ладоней и подошв, осложнённой вторичной инфекцией. // Сборник тезисов VII Международного форума дерматовенерологов и косметологов, 19-21 марта 2014 года, Москва, стр. 100-101
7. **О.О. Мельниченко, Н.В. Качанова, А.Ю. Васильева, Е.Н. Маляренко, О.В. Жукова, И.М. Корсунская. Опыт комплексной фармакотерапии псориаза в сочетании с плазмаферезом. // Клиническая дерматология и венерология. №4, 2016г., стр. 102-107**
8. **О.О. Мельниченко. Современные подходы к терапии тяжёлых форм псориаза. // Медицинский совет. №11, 2017г., стр. 208-211**
9. **О.Р. Бабаев, О.О. Мельниченко. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза. // Вестник последипломного медицинского образования. №2, 2017г., стр. 24-29**

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

Мельниченко Ольга Олеговна

(Россия)

Работа посвящена оптимизации терапии тяжёлых форм псориаза (при значениях индексов PASI>30 баллов и DLQI>10 баллов). Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных, исследованы показатели активности печёночных трансаминаз, уровней про- и противовоспалительных цитокинов. Показан сравнительный анализ динамики патологического процесса на коже, сроков достижения клинического улучшения, изменений показателей лабораторных методов исследования в зависимости от методов терапии. Проведён анализ отдалённых результатов лечения. Показано, что оптимальной для больных тяжёлыми формами псориаза с высокой активностью печёночных трансаминаз является комплексная терапия, сочетающая в себе «базовое лечение», процедуры плазмафереза и инъекции препарата метотрексат. Разработан алгоритм назначения процедур плазмафереза в зависимости от формы и клинических проявлений заболевания. Разработан алгоритм сочетанного назначения процедур плазмафереза и инъекций препарата метотрексат.

OPTIMIZATION OF THERAPY OF SEVERE FORMS OF PSORIASIS

Melnichenko Olga Olegovna

(Russia)

Dissertation is devoted to optimization of therapy of severe forms of psoriasis (PASI> 30 and DLQI> 10). Clinical, laboratory and instrumental examination of patients was carried out, the indicators of hepatic transaminases activity, levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were identified. A comparative analysis of the dynamics of the pathological process on the skin, the timing of achieving clinical improvement, changes in the indices of laboratory methods of study depending on the methods of therapy are shown. The analysis of the long-term results of treatment is carried out. It is shown that complex therapy, combining "basic treatment", plasmapheresis and injections of methotrexate, is optimal for patients with severe forms of psoriasis with high activity of hepatic transaminases. The algorithm for assigning plasmapheresis procedures was developed depending on the form and clinical manifestations of the disease. The algorithm of combined appointment of plasmapheresis and injections of methotrexate was developed.