

ЭКСТРАКТ ДЛЯ ВАНН И ГЕЛЬ ИЗ БУРЫХ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПСОРИАЗОМ

КОЗИНА Ю.В.

УО «Витебский государственный медицинский университет»;

Резюме. В настоящем клиническом исследовании приведены результаты курсового применения у 42 больных распространенным папулезно-бляшечным торпидным псориазом нового растворимого фитоэкстракта из бурых морских водорослей – «Бионорм В» в виде его добавок в общие теплые ванны 3 раза в неделю в сочетании с местными ежедневными 2-х кратными аппликациями геля из аналогичного фитоэкстракта на протяжении 3-х недель,

Показано, что данные фитопродукты существенно повышают эффективность стационарного лечения, уменьшая клинические симптомы заболевания: эритему, шелушение, инфильтрацию папул и бляшек, что подтверждалось более выраженным снижением показателя PASI в испытываемой группе пациентов по сравнению с контрольной ($\chi^2 < 0,004$). Бальнеоэкстракт и гель «Бионорм В» не аллергогенны, удобны в применении, хорошо переносятся пациентами и могут применяться в практике дерматологических отделений, бальнеоблоков поликлиник, профильных санаториев в комплексном лечении больных распространенным торпидным вульгарным псориазом, не включающем цитостатическую и иммунодепрессивную терапию.

Ключевые слова: псориаз, водорастворимый экстракт и гель из бурых морских водорослей, лечение.

Abstract. The results of the treatment course of 42 patients with generalized papular – plaque torpid psoriasis by new soluble phytoextract from brown seaweeds - “Bionorm B” as its additions to general warm baths thrice a week in combination with the local daily gel twofold applications

from the analogous phytoextract during 3 weeks are presented in this clinical study .

It is shown that the given phytoproducts essentially increase the effectiveness of inpatient treatment , reducing the clinical symptoms of the disease: erythema, peeling, papule and plaque infiltration, that has been verified by more expressed reduction of PASI value in the studied group of patients in comparison with the control one ($\text{CHI}^2 < 0,004$).

Balneoextract and gel “Bionorm B” are not allergenic, they are comfortable in use, well tolerated and can be applied in practice of dermatological departments, balneoblocks, sanatoria, in the complex treatment of the patients with generalized torpid vulgar psoriasis which does not include cytostatic and immunodepressive therapy.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный медицинский университет», тел 232-149.- Козина Ю.В.

Полученные различными способами экстракты их бурых морских водорослей обладают многоплановой биологической активностью [2, 6]. В их состав входят полисахариды, витамины, аминокислоты, микроэлементы. Основную биологическую активность экстрактов морских водорослей связывают с фукоиданами – чаще сульфатированными фукозосодержащими полисахаридами. Эти природные полимерные соединения проявляют антикоагулянтную, антитромботическую, противовоспалительную, иммуностропную, антиинфекционную (бактерии, вирусы, паразиты), противоопухолевую, антипролиферативную активность [2, 6].

Выявлено антиадгезивное, липолитическое, антигипертензивное и другие свойства фукоиданов. Эти соединения подобно гепарину (который получают из тканей животных) эффективно подавляют

образование фибрина (антикоагулянтные фибринолитические свойства), ингибируя синтез факторов свертывания крови, стимулируя выброс в кровотоки ингибитора тканевого фактора из клеток эндотелия сосудов. Фукоиданы способны подавлять воспаление, связываясь с рецепторами селектинов (молекул адгезии) мембран иммунокомпетентных клеток и эндотелия, т.е. снижают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления в ответ на повреждающие факторы. Фукоиданы активируют также рецепторы макрофагов, обеспечивающие фагоцитоз. Показана высокая антикомплементарная активность фукоиданов. Они препятствуют инфицированию культур клеток человека вирусами простого герпеса, цитомегаловирусами, ВИЧ, бактериальной колонизации тканей человека [2, 6].

Клиника и патогенез псориаза характеризуются двумя основными компонентами: пролиферативным воспалением дермы и аномалиями дифференцировки эпидермиса (резкая активация апоптоза эпидермоцитов, дефект синтеза кератогиалина). Воспалительный процесс заключается в инфильтрации кожи различными лейкоцитами, в основном Т-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, отложении в очагах фибрина, клеточного детрита. Иммунокомпетентные клетки выделяют различные вещества, (интерлейкины, хемокины, интерфероны и др.), а также молекулы, вызывающие неоваскуляризацию (ангиогенез) и появление фенестрированных капилляров [1, 10, 11].

Сосудистые изменения в папилломатозных сосочках дермы сочетаются с увеличенным количеством тучных клеток (ТК), находящихся в состоянии постоянной дегрануляции в участках поражения не только в активной стадии заболевания, но и стадии ремиссии [7]. Процесс дегрануляции ТК сопровождается выбросом гистамина, протеаз, простагландинов, лейкотриенов – воспалительных агентов. Их активность снижают гепарин, ингибиторы протеаз гранул ТК, а также макрофаги [8].

При псориазе усилено перекисное окисление липидов (ПОЛ). В пораженных участках кожи развивается гипоксия и нарушается метаболизм. Псориатически измененная кожа отличается своим антигенным спектром от здоровой, в связи с чем, в псориатическом эпидермисе и дерме откладываются иммунные комплексы, содержащие Ig G, A, M, фрагменты комплемента C3, C5, C6, C7, ускоряющие митотический режим эпидермоцитов, стимулирующие выделение факторов роста тромбоцитами, Т-лимфоцитами, кератиноцитами и ангиогенез [10].

В настоящее время установлено, что различные формы воспаления, особенно пролиферативные с хроническим течением, сопровождаются изменениями в системах гемостаза, антигемостаза и фибринолиза [3, 5, 9]. Эти системы посредством своих ферментов и их ингибиторов могут оказывать регулирующее влияние на факторы роста (эпидермальный, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, факторы роста фибробластов и тромбоцитов и др.), которые во многом определяют состояние пролиферативного воспаления кожи. С другой стороны, ряд цитокинов иммунокомпетентных клеток и эпидермоцитов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) могут оказывать разностороннее влияние на состояние системы гемостаза [3, 5, 10].

Анализ изменений в пораженной коже и организме больных псориазом, выявленных в эксперименте исследователями, возможных положительных лечебных эффектов экстрактов из бурых морских водорослей (преимущественно фукоиданов) явились предпосылкой для разработки на их основе экстрактов для ванн и геля («Бионорм-В») (производитель ООО «Рубикон», г.Витебск) и исследования нами их лечебной эффективности у больных распространенными формами вульгарного псориаза.

Экстракт для ванн «Бионорм-В» (регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ 7.7921) содержит 1% экстракт водный растительный

бурых морских водорослей, ПАВ, регулятор pH, отдушку, консервант и предназначен для целей бальнеотерапии.

Гель «Бионорм-В» - гелеобразный продукт для местного применения на очаги поражения, темно-коричневого цвета с запахом отдушки, легко смываемый водой (регистрационное удостоверение МЗ

РБ № ИМ 7.7920). Содержит: экстракт водный растительный бурых морских водорослей, загуститель, регулятор pH, отдушку, консервант. Экстракт для ванн и гель «Бионорм-В», полученные из бурых морских водорослей, отнесены к изделиям медицинского назначения (ИМН) и разрешены к применению в медицинской практике на территории Республики Беларусь (дата регистрации 19.12. 2006).

Методы

Клиническая эффективность экстракта для ванн и геля «Бионорм-В» испытана у 42 больных распространенным вульгарным папулезно-бляшечным псориазом (L40.0, L40.4) в активной стадии (24 мужчины, 18 женщин). Контрольную группу составили 16 больных аналогичной формой заболевания (9 мужчин, 7 женщин). Наблюдаемые пациенты были в возрасте $38,2 \pm 7,4$ лет и страдали псориазом на протяжении ряда лет. Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное клиническое испытание.

Заболевание у пациентов носило распространенный характер: выявлялись эпидермально-дермальные папулы, бляшки (у некоторых пациентов до 10-15 см и более), покрытые серебристо-белыми чешуйками. Элементы локализовались на волосистой части головы, туловище, конечностях. Выявлялись положительные симптомы Ауспитца, Кебнера. Согласно методу PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [4] тяжесть кожных проявлений у них составляла 15,7 (контрольная группа), 17,0 (испытуемая группа) баллов, т.е. среднетяжелые поражения. Однако они страдали часто

рецидивирующим (77% пациентов) и непрерывно-рецидивирующим псориазом (23% больных) – практически не исчезающими высыпаниями.

Учитывая торпидное течение псориаза, испытуемой и контрольной группе пациентов назначали базисное лечение, включающее: внутривенное капельное введение 0,9% раствора натрия хлорида 400 мл (с целью детоксикации и улучшения микроциркуляции) с добавлением 2-4 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида через день № 5 (папаверин стимулирует внутриклеточное накопление цАМФ, оказывает антифосфодиэстеразное действие). Кроме того, пациенты получали аевит по 1 капсуле 2 раза в день – 3 недели, лоратадин – 10 мг/сут 7-10 дней.

Больным контрольной группы базисную терапию сочетали с общими теплыми ваннами 3 раза в неделю, а местно применяли смазывание очагов 3% салициловой мазью 2 раза в день.

Пациентам испытуемой группы (дополнительно к базисной терапии) проводили через день бальнеолечение с добавлением в теплую ванну (36-38°C) 150 мл экстракта «Бионорм-В», экспозиция процедуры 15-25 мин, на курс 8-10 процедур. На основные очаги поражения ежедневно 2 раза в день наносили гель «Бионорм-В» легкими массирующими движениями (после ванны через 1ч и при вечерних перевязках). Гель достаточно быстро абсорбируется поверхностью кожи (обычно в течение 10-15 мин). Бальнеопроцедуры пациентам не назначали при лихорадочных состояниях, тяжелых заболеваниях сердца и сосудов, артериальной гипертензии, при тяжелых заболеваниях печени, почек, щитовидной железы, злокачественных опухолях, выраженных нарушениях психики и нервной системы. При склонности пациентов к аллергическим реакциям проводили кожное тестирование. Для этого небольшое количество экстракта или геля «Бионорм В» наносили на локтевой сгиб. При появлении в течение ближайших 3-х

часов в этом участке признаков раздражения кожи (выраженная эритема, чувство жжения) применение данных ИМН исключали.

Эффективность терапевтических мероприятий у испытуемой и контрольной группы пациентов оценивали по результатам пребывания в стационаре в течение 3-х недель, исходя из следующих клинических критериев:

§ клиническая ремиссия – исчезновение всех симптомов заболевания;

§ значительное улучшение – исчезновение более 86% кожных симптомов заболевания;

§ улучшение – исчезновение симптомов не менее чем на 50% от их проявлений при поступлении на лечение;

§ незначительное улучшение – уменьшение симптомов заболевания менее чем на 50% от первоначальных;

§ ухудшение – обострение проявлений псориаза.

Кроме того, для объективизации клинических изменений под влиянием проводимой терапии мы применили также полуколичественный метод PASI в соответствии с эталоном (табл.1) и расчетной таблицей (табл.2) [4].

При поступлении в клинику и выписке из стационара больным проводили параклинические исследования: общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ сыворотки крови (глюкоза, холестерин, общий белок, билирубин, мочевины, АЛТ, АСТ).

Оценивали переносимость экстракта и геля «Бионорм-В» по общей и местной реакциям:

§ удовлетворительная переносимость – отсутствие побочных эффектов, легкая или умеренная их выраженность;

§ неудовлетворительная переносимость – резкое обострение симптомов заболевания, появление других серьезных побочных

реакций, требующих отмены применения бальнеопроцедур с экстрактом и гелем «Бионорм В».

Таблица 1

Эталон расчета тяжести и площади псориатических поражений

Симптомы кожных поражений	Оценка тяжести кожных поражений (в баллах)				
	0	1	2	3	4
Эритема Инфильтрация Шелушение	отсутствует	легкое	умеренное (средне-тяжелое)	тяжелое	очень тяжелое
Площадь, %	0	<10	10<30	30<50	50<70 и более

Таблица 2

Расчет PASI больного распространенным крупно-бляшечным псориазом П., 52 лет

Критерии оценки поражений	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ И ИХ ТЯЖЕСТЬ (в баллах)				
	Голова	Туловище	Верхние конечности	Нижние конечности	Фотографии основных очагов
Эритема	3	4	3	3	
Инфильтрация	3	4	3	3	
Шелушение	3	4	3	3	
Суммарно	9	12	9	9	
х площадь	4	3	3	2	
=	36	36	27	18	
х коэффициент	х 0,1	х 0,3	х 0,2	х 0,4	
PASI топографическ ой области	3,6	10,8	5,4	7,2	Общий PASI= 27

Статистическую обработку результатов исследований проводили на основе метода доверительных интервалов. Доверительная вероятность полагалась равной 95% ($p=0,05$). Для расчетов точности оценки интервала значений случайной величины использовали распределение Стьюдента с числом степеней свободы $v=2(n-1)=10$. Соответствующее значение интервала оказалось близким к величине среднего квадратичного отклонения.

Достоверность различия между группой больных, получавших базисное лечение, бальнеотерапию с экстрактом и гелем из бурых морских водорослей и больными псориазом, которым назначали аналогичную базисную терапию с гигиеническими ваннами (3 раза в неделю) и 3% салициловую мазь вычисляли по критерию Chi-square (χ^2) согласно статистическому пакету Excel 2003.

Результаты исследования

Анализ динамики регрессии псориазных высыпаний у больных распространённым папулезно-бляшечным псориазом в активной стадии в испытываемой и контрольной группах пациентов позволил выявить следующие особенности.

При назначении общей гидротерапии с экстрактом бурых морских водорослей (БМВ) и геля на их основе мы отмечали у большинства пациентов улучшение общего самочувствия, сна, быстрое уменьшение шелушения и зуда кожи в пораженных участках. Обычно эти положительные сдвиги наступали на 3-5-й дни нахождения больных в стационаре. Выраженный противовоспалительный эффект (значительное уменьшение инфильтрации элементов сыпи) данной терапии наблюдали по завершении 3-ей недели лечения. При наиболее благоприятном регрессировании элементов по их периферии появлялся псевдоатрофический ободок Воронова. Эти изменения в дерматологическом статусе испытываемой группы пациентов регистрировали как «клиническое улучшение». Для достижения полученных клинических результатов в испытываемой группе потребовалось 8-10 общих теплых ванн с экстрактом БМВ и ежедневное применение геля «Бионорм В» (дважды в день).

Лечение больных контрольной группы не оказало столь выраженного клинического эффекта и характеризовалось более медленным рассасыванием высыпных элементов и сохранением у большей части пациентов по истечении 3-х недель пребывания в

стационаре значительного количества только частично регрессирующих или фрагментированных элементов, т.е. «некоторым улучшением» со стороны кожного процесса.

Объективные исследования кожных проявлений у пациентов испытуемой группы (средний PASI 17,0 баллов, его колебания $8,2 \div 27,9$), получавших базисное лечение+гидротерапию с экстрактом и гелем «Бионорм В», позволили установить выраженное снижение показателя PASI (средний показатель 5,1 балла: его колебание $2,0 \div 4,85$) – в 3,3 раза, т.е. на 70% от первоначальных симптомов. В контрольной группе пациентов показатель PASI снизился в 1,8 раза – на 46,5%. Показатель $\chi^2 < 0,004$, ($df=2$) позволил установить достоверное отличие между сравниваемыми группами – более высокий клинический эффект в испытуемой группе больных псориазом (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая эффективность (в баллах PASI) бальнеотерапии с экстрактом и гелем из бурых морских водорослей «Бионорм В» у больных распространенным торпидным псориазом

Группы обследованных	До лечения	После лечения	Коэффициент уменьшения индекса PASI	Достоверность отличий
Контрольная группа	15,7(12,1 ÷ 21,3)	8,4 (5,2 ÷ 12,2)	1,8	$p < 0,05^*$
Испытуемая группа	17,0 (8,2 ÷ 27,9)	5,1 (2,0 ÷ 4,85)	3,3	$p < 0,05$ (0,004)**

Примечание:* p – достоверность отличий в контрольной группе больных до и после лечения.

** – достоверность отличий (повышение результатов лечения) между испытуемой и контрольной группой больных согласно критерию Chi-square ($df=2$).

Следует отметить хорошую переносимость пациентами общих теплых ванн с БМВ, а также желание больных к их проведению. У пациентов улучшался сон, настроение, что характерно для тепловой гидротерапии, создающей состояние психологического комфорта.

Общих бальнеореакций, сенсibiliзирующего действия ИМН «Бионорм В» не отмечено. Некоторое обострение кожного процесса (усиление воспалительной реакции в области бляшек) отмечено только у

двух мужчин, страдавших в течение ряда лет псориазом. Данное обострение мы связываем с временной бальнеологической реакцией.

После отмены на 2-3 дня ИМН «Бионорм В» плановое курсовое бальнеолечение этих пациентов было продолжено с дальнейшим положительным клиническим результатом. Существенных изменений в общем анализе крови, мочи, исследованных биохимических показателях не обнаружено.

Таким образом, применение базисной терапии с включением общих теплых ванн с экстрактом БМВ и геля на их основе в период курсовой терапии позволило получить более выраженные клинические результаты (улучшение кожного процесса) у больных распространенным торпидным псориазом по сравнению с аналогичной группой больных, не получавших подобную бальнеотерапию, и зарегистрированную как некоторое клиническое улучшение кожного процесса.

Заключение

1. Бальнеопроцедуры с фитоэкстрактом из бурых морских водорослей и гель на их основе в виде ИМН «Бионорм В» существенно улучшают результаты терапии больных распространенным торпидным псориазом, уменьшая основные симптомы заболевания: эритему, шелушение, инфильтрацию папул и бляшек.

2. Экстракт для ванн и гель «Бионорм В» хорошо переносятся пациентами, не вызывают общеаллергических и контактных реакций, удобны в применении, доступны по цене и могут применяться в практике дерматолога в качестве новых бальнеосредств для лечения больных псориазом.

Литература

1. Вавилов, А.М. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом/ А.М. Вавилов, В.А. Самсонов, Л.Е. Димант//Вестн. дерматол. -2000. -№4. –С.4-5

2. Дрозд, Н.Н. Антикоагулянтная активность сульфатированных полисахаридов/Н.Н. Дрозд, Г.Е. Банникова, В.А. Макаров//Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. -2006. – Том 69 №6. – С.51-60.
3. Евстафьев, В.В. Нарушение систем гемостаза у больных псориазом по данным электрокоагулографических исследований/В.В. Евстафьев, В.А. Лосева, М.М. Левин.//Вестн. дерматол. -1984. -№5. С.59-62.
4. Козин, В.М. Псориаз (вопросы патогенеза, клиники, терапии): Монография/В.М. Козин. – Витебск: ВГМУ, 2007. -227с.
5. Козина, Ю.В. Вариабельность систем гемостаза, антигемостаза и фибринолиза при прогрессирующей стадии псориаза/Ю.В. Козина/ Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 63-ей научной сессии университета 26-27марта 2008 года. - Витебск ВГМУ, - С.114-116.
6. Кузнецова, Т.А. Биологическая активность фукоиданов из бурых водорослей и перспективы их применения в медицине/ Т.А. Кузнецова, Н.М. Шевченко, Т.Н. Звягинцева//Антибиотики и химиотерапия. -2004. – 49; 5. –С.24-29.
7. Мордовцев, В.Н. Псориаз (патогенез, клиника, лечение)/В.Н. Мордовцев, Г.В. Мушет, В.И. Альбанова// Кишинев: ШТИИНЦА, 1991.- 186с.
8. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич // М.; Медлит. - 2006. – 753с.
9. Терлецкий, О.В. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов. Терапия. Медицинский атлас./О.В. Терлецкий// СПб.: Издательство ДЕАН, 2007. – 512с.
10. Шилов, В.Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение)/ В.Н. Шилов //М.: Издатель В.Н. Шилов. 2001. -304с.
11. Nickoloff, B., J. Nestle, F. O. 2004. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities// The

