

- Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275 (5 Pt 2) – P. 1577–1584.
8. Skinner J.E., Goldberger A.L., Mayer-Kress G., Ideker R.E. Chaos in the heart implications for clinical cardiology // Biotechnology. – 1990. – Vol. 8. – P. 1018–1033.
9. Redington D. Chaos in the heart: the interactions between body and mind // Chaos in biology and medicine. – San Diego, CA. USA. SPIE Proceeding, 1993. – Vol. 2036. – P. 280–289.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕЛЬТАРАНА

© Левшин Р.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В.

Кафедра дерматовенерологии, кафедра патофизиологии  
Курского государственного медицинского университета

Фармакологический препарат дельтаран, являющийся композицией синтетического аналога пептида дельта-сна и аминокислоты глицин, использовали при различных клинических формах псориазической болезни в стадии прогрессирования. Курсовая доза в среднем составляла от 6 мг до 12 мг за период от 10 до 20 дней. Для оценки проводимого лечения использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

Сравнение показателей исследованных дерматологических индексов у больных, получавших лечение с дельтараном или только стандартную терапию, показало высокую эффективность препарата. По окончании курса терапии значения ДИКЖ и PASI в данной группе больных были на 51% ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в контрольной группе. На протяжении полугодового наблюдения в период ремиссии после проведенного комплексного лечения с дельтараном проводили монотерапию дельтараном в качестве противорецидивной в условиях стрессовых ситуаций по схеме однократно на ночь по 0,3 мг в течение 10 дней. Период ремиссии при этом составил от 9 до 15 месяцев, у пациентов, получавших традиционную терапию, от 4 до 6 месяцев.

**Ключевые слова:** псориаз, пептид дельта-сна, лечение с дельтараном.

### CLINICAL EFFECTIVENESS OF COMPLEX PSORIASIS THERAPY WITH DELTARAN

*Levshin R.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V.*

**Dermatovenereology Department, Pathophysiology Department of the Kursk State Medical University**

The pharmacological medicine Deltaran, which is a compound of the synthetic analogue of the delta sleep-inducing peptide and amino acid glycine, has been used in different clinical forms of psoriasis at the clinical stage. The course dosage averaged from 6 mg to 12 mg for 10-20 days. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) and dermatological index of life quality (DILQ) were used for treatment assessment.

The comparison of indices data in patients receiving treatment with Deltaran or only standard therapy elucidated high effectiveness of the medicine. The values of DILQ and PASI in that group of patients were 51% ( $p < 0,001$ ) less than in the control group at the end of the therapy course. Monotherapy by Deltaran was provided within 1,5 year observation at the remission stage after complex treatment with Deltaran as an antirelapse therapy in stress conditions according to the following scheme: 0,3 mg one time per day before sleep for 10 days. The remission stage was from 9 to 15 months while in patients after the traditional therapy – from 4 to 6 months.

**Key words:** psoriasis, delta sleep-inducing peptide, Deltaran treatment.

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов. В России псориазом страдают 2–8% [5, 9], отмечается также постоянный рост заболеваемости тяжелыми и инвалидизирующими формами болезни [13]. В индустриально развитых странах уровень заболеваемости достигает 1–2% населения [4].

Особое внимание в патогенезе псориаза уделяется стрессорным механизмам. Так, обострения более трети случаев псориаза связаны с основным триггером – психическим напряжением, что подтверждается эффективностью проведения психотерапевтических

релаксационных сеансов [17, 19]. Сравнительное анамнестическое изучение значимости роли стрессовых ситуаций в прогрессировании псориаза и различных кожных заболеваниях (крапивница, акне, алопеция, экзема) показало более частое предшествование стресса началу и обострению псориаза в отличие от других дерматозов. У больных с псориазом обнаружены существенные различия в способности противостоять стрессам и справляться с их последствиями, что указывает на необходимость исследования роли стресса как пускового фактора псориаза и психотерапии заболевания [15].

В связи с этими обстоятельствами, по мнению ряда авторов, предотвращение стрессов и повышенных психических нагрузок имеет первостепенное значение и должно превалировать над другими рекомендациями [1, 16]. Наибольшее значение имеют нервно-психические расстройства, связанные с такими отрицательными психогенными факторами, как реакция больного на каждые изменения и связанные с этим неудобства, проявляющиеся астеническими, астенодепрессивными, тревожно-мнительными, ипохондрическим, неврастеническим, вегетативно-сосудисто-дистоническим или вегетативно-сосудисто-висцеральным синдромами с невротическими реакциями [14].

Изучение роли механизмов психоэмоционального стрессорного напряжения привело к формированию нового направления в дерматологии – психонейроэндокриноиммунологии псориаза, основным положением которого является доминирующая роль нейропептидов в патогенезе псориаза [18]. К числу регуляторных пептидов с выраженным антистрессорным действием относится пептид, вызывающий дельта-сон (Трп-Ала-Гли-Глу-Асп-Ала-Сер-Гли-Глу). На его основе создан фармакологический препарат дельтаран, который обладает выраженным антиоксидантным, стресспротекторным и антидепрессивным действием, предупреждающим повреждение нервных клеток при психоэмоциональном стрессе. Дельтаран является композицией синтетического аналога пептида дельта-сна и аминокислоты глицин.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния дельтарана на эффективность лечения псориаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с участием 83 больных псориазом, которые соответствовали следующим критериям.

1. Наличие различных клинических форм псориатической болезни в стадии прогрессирования (распространённый вульгарный, экссудативный псориаз, эритродермическая форма, артропатическая форма).

2. Возраст пациентов от 18 до 59 лет.

3. Наличие не менее 3-4 рецидивов болезни в год.

4. Отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

5. Значение индекса псориаза и тяжести псориатических поражений PASI более 9 баллов.

Все пациенты были разделены на две обследуемые группы, рандомизированных по полу, возрасту, течению заболевания, психоэмоциональным характеристикам, наличию сопутствующей патологии. В первой группе (30 человек) проводили традиционное лечение: десенсибилизирующие, антигистаминные и седативные препараты, витамины В, А, С, наружно 2% салициловая, серно-салициловая мази. Вторая группа (53 человека) наряду с традиционным лечением получала дельтаран, 0,3 мг которого предварительно растворяли в 0,5 мл физиологического раствора. В дальнейшем препарат вводили эндоназально в каждый носовой ход по 1–2 капли с интервалом в одну минуту в течение 5–10 минут 2 раза в день – утром и вечером. Курсовая доза, применяемая в стадии прогрессирования в зависимости от тяжести и распространенности процесса, а также от скорости регрессирования клинических проявлений, в среднем составляла от 6 мг до 12 мг за период от 10 до 20 дней.

В обеих группах все исследования проводили до начала лечения и по его окончании. Для сравнительной оценки отдаленных результатов, эффективности проведенного лечения в обеих группах состояние пациентов оценивали на протяжении полуторагодового срока наблюдения (динамика дерматологических индексов, число рецидивов, длительность периода ремиссии). При этом была использована единая система совокупной клинической оценки и одинаковые критерии оценки результатов лечения.

Оценку клинических проявлений псориаза проводили по выявлению основных симптомов заболевания: эритема, инфильтрация, мокнутие, сухость, шелушение, трещины, зуд, оценивались наличие или отсутствие псориатической триады, феномена Кебнера.

Для оценки проводимого лечения использовался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который является объектив-

Расчет площади пораженной псориазом поверхности тела

| % поражения | Нет | <10 | 10-29 | 30-49 | 50-69 | 70-89 | ≥90 |
|-------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-----|
| Охват       | 0   | 0,1 | 0,2   | 0,3   | 0,4   | 0,5   | 0,6 |

ной клинической системой, с помощью которой определяли площадь пораженной поверхности тела и интенсивность основных симптомов. Для каждой из четырех частей тела: головы, рук, туловища и ног, доля которых от общей поверхности тела составляет, соответственно 0,1; 0,2; 0,3; 0,4, определялся параметр "охват" (табл. 1).

В последующем, для каждой из частей тела по четырехбалльной системе (0 – нет, 1 – слабо, 2 – умеренно, 3 – тяжело, 4 – максимум) определяли параметры "зуд", "краснота", "шелушение", "утолщение" и вычисляли локальный PASI по формуле: локальный PASI = доля X охват X (зуд + краснота + шелушение + толщина). Сумма локальных индексов составляет итоговый PASI, который может изменяться в диапазоне от 0 до 96. Снижение индекса PASI на 75% и более оценивалось как значительное клиническое улучшение, на 50% и более – как улучшение, на 25% и более – как незначительное улучшение.

Наряду с индексом PASI определяли и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). ДИКЖ является субъективным индексом оценки степени негативного влияния псориаза на различные аспекты жизни больного и оценки эффективности проводимой терапии, который вычисляется суммированием баллов опросника, заполняемого пациентом. Данное аналитическое анкетное средство характеризует в целом качество жизни больного псориазом. Чем выше значение индекса, тем сильнее болезнь "ухудшает" качество жизни. Индекс может варьировать от 0 до 30.

Достоверность различий определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента [12].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что с началом применения дельтарана пациенты отмечали

значительное уменьшение или исчезновение зуда, улучшение сна, настроения, снижения беспокойства, тревожности, эмоциональной неустойчивости (табл. 2). В большинстве случаев отчетливый клинический эффект наблюдали на 6-9 день после начала комплексного лечения с использованием препарата. К этому моменту, как правило, значительно уменьшалось шелушение, папуло-бляшки заметно бледнели, к 15-20 суткам после начала лечения значительное просветление в центре крупных бляшек дополнялось формированием псевдоатрофического ободка Воронова, а к 22-25 суткам мелкие и средние папулы разрешались вторичной депигментацией.

Регрессирование симптоматики подтверждалось и положительной динамикой дерматологических индексов. К концу курса терапии ДИКЖ в группе больных, получавших дельтаран, уменьшился на 61% ( $p < 0,001$ ) в сравнении с его значениями до начала лечения, тогда как на фоне стандартного лечения его снижение внутри группы составило только 17% ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика наблюдалась и в изменении индекса PASI. Так, использование дельтарана снижало значения данного индекса на 66% ( $p < 0,001$ ), а стандартное лечение – на 21% ( $p < 0,001$ ). При этом продолжительность лечения на фоне использования дельтарана составила  $23,6 \pm 2,1$  койко-дней, а после стандартной терапии –  $28,8 \pm 2,7$ , что свидетельствует о существенном сокращении сроков лечения (на 18%,  $p < 0,001$ ) больных данным препаратом.

Сравнение показателей исследованных дерматологических индексов у больных, получавших лечение с дельтараном или только стандартную терапию, также показало высокую эффективность препарата. Так, по окончании курса терапии значения ДИКЖ и PASI в данной группе больных были на 51% ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в контрольной группе.

На протяжении полуторагодового наблюдения в период ремиссии после проведенного

комплексного лечения с дельтараном мы ре-

Таблица 2

Изменение индексов ДИКЖ и PASI при стандартном лечении и при использовании дельтарана ( $M \pm m$ )

| Показатель<br>Группа         | ДИКЖ       |                           | PASI       |                          |
|------------------------------|------------|---------------------------|------------|--------------------------|
|                              | До лечения | После лечения             | До лечения | После лечения            |
| Стандартное лечение (n=30)   | 18,57±1,04 | 15,37±1,01 <sup>*</sup>   | 16,42±1,78 | 12,96±1,55 <sup>*</sup>  |
| Лечение с дельтараном (n=53) | 19,32±0,64 | 7,57±0,47 <sup>*, 1</sup> | 18,89±1,17 | 6,39±0,4 <sup>*, 1</sup> |

Примечание: \* –  $p < 0,05-0,001$  в сравнении с показателями до лечения; <sup>1</sup> –  $p < 0,05-0,001$  в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

комендовали в качестве противорецидивную монотерапию препаратом в условиях стрессовых ситуаций по схеме однократно на ночь по 0,3 мг в течение 10 дней. Период ремиссии у пациентов, получавших традиционную терапию, длился в среднем  $205 \pm 13$  дней, тогда как после комплексного лечения дельтараном с последующими противорецидивными курсами монотерапии его продолжительность увеличивалась на 71% ( $p < 0,001$ ) в среднем до  $351 \pm 11$  дня.

Таким образом, применение дельтарана в составе комплексной фармакотерапии псориазической болезни позволяет достичь существенного улучшения лечения данной патологии, повышает качество жизни пациентов, а профилактическая противорецидивная монотерапия позволяет значительно продлить ремиссию и уменьшить число рецидивов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использованной терапевтической тактики у пациентов, страдающих псориазом, особенно в случаях их эмоциональной неустойчивости. Результаты исследования показали высокую эффективность применения дельтарана на фоне стандартной терапии и перспективность его применения у больных псориазом.

Фармакологическое действие дельтарана связано с реализацией биологических эффектов пептида дельта-сна по нескольким механизмам. В частности, пептид может стимулировать или ингибировать образование, высвобождение и утилизацию биологически активных пептидов или пептидных веществ путем модуляции рецепторных и нерепер-

ных механизмов [8]. Кроме того, дельтаран поддерживает баланс между тормозными (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающими (аспартат, глутамат) аминокислотными нейромедиаторами, а также активирует аксо-соматические синапсы III–V слоев коры больших полушарий, значительная часть которых относится к ГАМК-ергическим синапсам, ответственным за процессы торможения в коре. При сопоставлении антистрессорных свойств ДСИП и тормозного нейромедиатора ГАМК показано, что даже в дозах, во много раз превышающих дозу пептида, ГАМК менее эффективна [7].

Наряду с этим может происходить взаимодействие нейропептида с протеолитическими ферментами, а именно их активацией, которая ускоряет кругооборот белков без смещения обмена в сторону катаболизма [6]. Возможность реализации эффектов нейропептида путем активизации процессов ограниченного протеолиза подтверждается стимуляцией выработки вещества Р и  $\beta$ -эндорфина при введении ДСИП стрессированным животным [3].

Полученные в работе данные свидетельствуют о важной роли в патогенезе псориаза психоэмоциональных стрессорных расстройств [2, 10, 11], эффективная коррекция которых возможна за счет активации физиологических стресслимитирующих механизмов с участием регуляторных пептидов.

#### ЛИТЕРАТУРА