

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗА. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКТУЛОЗЫ

С.Л. Матусевич, С.И. Матаев*

Тюменская государственная медицинская академия;

**ФГУ НЦ ПуЛП ТюмНЦ СО РАМН, г. Тюмень*

В статье отражены результаты комплексного исследования 117 больных псориазом в стадии прогрессирования. Установлено, что при прогрессировании псориаза отмечается избыточное накопление катаболического пула веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и моче на фоне активации систем элиминации эндотоксинов. Включение в комплексную терапию больных с обострением псориаза лактулозы (Дюфалак, Solvey-Pharma) по 25 мл 21 день приводит к значимому улучшению микропейзажа толстого кишечника, снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации и сопровождается выраженным клиническим эффектом.

Ключевые слова: псориаз, эндогенная интоксикация, дисбиоз, лактулоза.

В настоящее время псориаз является самым распространенным хроническим дерматозом, которым страдают от 2 до 7 % населения земного шара [3, 4]. Как медико-социальная проблема, псориаз разделяет первое место с психическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [5]. Являясь универсальным по своей сути, синдромом эндогенной интоксикации (ЭИ) способен оказывать негативное влияние на течение псориатического процесса и качество жизни пациентов, циркулирующие в крови эндотоксины способны блокировать рецепторный аппарат клетки и приводить к фармакорезистентности. В условиях кишечного дисбиоза, когда повышается интестинальная проницаемость, а бактериальная транслокация возрастает в несколько раз с параллельным изменением ее состава, увеличивается риск развития ЭИ организма [1, 2]. В связи с этим, комплексное изучение синдрома эндогенной ЭИ и разработка возможных путей коррекции путем нормализации микрофлоры толстой кишки представляет значительный интерес в комплексном лечении псориаза [3].

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования явились 117 пациентов с диагнозом псориаз в стадии прогрессирования процесса, в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст пациентов составил $37,6 \pm 15,8$ лет, длительность заболевания $12,8 \pm 10,7$ лет. Вульгарный псориаз диагностирован у 103 пациентов (88,03 %), псориатический артрит, подтвержденный рентгенологически, у 14 человек (11,26 % от общего числа обследованных пациентов). Ограниченный процесс зарегистрирован у 21 (17,94 %) и распространенный у 96 (82,05 %) пациентов, из которых поражение кожных покровов носило диффузный характер у 19 (16,23 % от общего числа пациентов). Основ-

ную массу группы исследования составили мужчины (65 %), доля женщин составила около одной трети (35 %).

Критериями включения явилось наличие клинически подтвержденного псориаза в стадии прогрессирования; ограниченный, распространенный или диффузный характер поражения кожных покровов; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Степень тяжести псориатического процесса, выражаемая международным индексом PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс оценки степени тяжести псориаза) колебалась в интервале от 9,9 до 54 баллов и составила в среднем $17,37 \pm 6,4$ балла. К критериям исключения отнесены осложненные формы псориаза (экссудативный, пустулезный, эритродермический), стационарная и регрессивная стадия процесса; злокачественные новообразования и хронические заболевания внутренних органов инфекционно-аллергической природы. Контрольная группа была представлена 42 практически здоровыми лицами (15 женщин и 27 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст $34,2 \pm 12,8$ лет.

Наличие ЭИ оценивалось путем определения общего уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (Σ ВН и СММ), их отдельных составляющих (катаболический и анаболический пул) в плазме, на гликокаликсе эритроцитов и в моче, с расчетом коэффициента степени эндогенной интоксикации (КСЭИ) и коэффициента элиминации (КЭ). Изучение микрофлоры кишечника проводили согласно приказа Минздрава России от 09.06.2003 № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003). Для оценки клинической эффективности лечения использовались

общепринятые критерии клинической эффективности терапии псориаза.

Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для качественных признаков различия установлены методом χ^2 . Непрерывные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение: Суммарный уровень ВН и СММ в периферической крови у больных псориазом в фазе прогрессирования дерматоза был в 1,95 раз выше аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,001$), составляя $0,621 \pm \pm 0,262$ опт. ед. Наибольшую информативную значимость в оценке уровня ЭИ имеет катаболическая часть: продукты катаболизма белковых молекул, мочевины, креатин, креатинин, мочевая кислота, продукты пуринового обмена, а также нуклеотиды и их производные – метаболиты обмена нуклеопротеидов. Катаболический пул ВН и СММ

Таким образом, в плазме крови больных псориазом уровень ВН и СММ повышен в среднем на 92 %, а в моче – на 21 %, что свидетельствует о задержке эндотоксинов в организме, а у 18,8 % (22 чел.) КСЭИ составляет менее 0,5, что говорит об отсутствии ЭИ. У 58,12 % (68 чел.) регистрировалась 1-я стадия ЭИ (КСЭИ от 0,5 до 1,5), 2-я стадия – стадия накопления токсинов (КСЭИ от 1,51 до 2,5) выявлена у 14,52 % (17 чел.) больных и 3-ю стадию имели 8,54 % (10 чел.) пациентов. Таким образом, большая часть больных поступает в стационар при умеренной ЭИ и наметившейся тенденции к нарушению функционирования систем детоксикации.

Выраженность ЭИ при псориазе в фазе прогрессирования связана с распространенностью морфофункциональных изменений на коже и степенью тяжести псориатического процесса, оцененных интегральным индексом PASI (рис. 1). Полученный результат, скорее всего, связан с меньшим объемом образования эндотоксинов при ограниченном процессе, когда резервные системы организма компенсируют метаболические сдвиги.

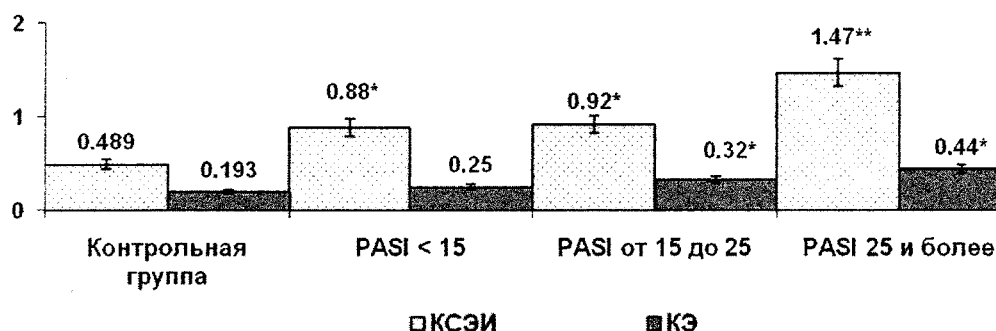


Рис. 1. Уровень КСЭИ и КЭ у больных псориазом в зависимости от индекса PASI: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой, двусторонний непараметрический U-критерий Манна-Уитни

в плазме крови пациентов с псориазом составлял $41,09 \pm 11,9$ %, что достоверно выше уровня контрольной группы ($24,27 \pm 8,14$ %; $p < 0,01$).

У больных псориазом в фазе прогрессирования заболевания, содержание Σ ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов составляет $1,173 \pm 0,193$ опт. ед., что в 1,57 раз выше чем в контрольной группе, при этом содержание катаболического пула $76,59 \pm \pm 2,25$ %, что достоверно выше контрольной группы ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), где показатели составили $0,732 \pm 0,089$ опт. ед. и $43,71 \pm \pm 3,52$ %. Полученные результаты свидетельствуют о росте количества метаболитов сорбированных на гликокаликсе эритроцитов, в фазе прогрессирования псориаза, что является компенсаторной реакцией [6].

Концентрация ВН и СММ в моче больных псориазом составила $1,929 \pm 0,695$ опт. ед., против $1,643 \pm 0,439$ опт. ед. в контрольной группе ($p < 0,001$). Содержание катаболического пула, также достоверно превышало уровень контрольной группы ($p < 0,05$), составляя $67,76 \pm 3,85$ %.

Среднее содержание Σ ВН и СММ в плазме у пациентов с наличием дисбиоза толстого кишечника (табл. 1) достоверно превышало аналогичный параметр группы с отсутствием изменений микропейзажа ($p < 0,01$), независимо от степени дисбиоза. Также, дисбиоз сопровождается достоверным увеличением катаболического пула ВН и СММ в плазме и моче ($p < 0,05$). У пациентов с дисбиозом I и II степени КСЭИ достоверно выше ($p < 0,05$) среднего значения группы без дисбиоза. При наличии дисбиоза III степени КСЭИ и КЭ достоверно превышает средние значения как в группе без изменений микрофлоры толстого кишечника, так и группы с дисбиозом I степени.

Таким образом, выраженность синдрома ЭИ статистически взаимосвязана с распространенностью и степенью тяжести псориатического процесса и степенью тяжести дисбиоза толстой кишки.

Лечебные мероприятия у всех больных с псориазом проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями, 57 больных дополнительно к стандартной терапии получали лактулозу

Проблемы здравоохранения

(Дюфалак) 25 мл. 1 раз в сутки на протяжении 21 дня. Дюфалак® (Duphalac®) – препарат фармацевтической компании Solvey-Pharma (Нидерланды), содержащий 67 г лактулозы в 100 мл сиропа, помимо этого в 100 мл сиропа содержится: < 11 г галактозы, < 7,5 г лактозы, < 2,5 г тагатозы, < 2 г эпилактозы и < 1 г фруктозы. Препарат назначался в дозе 25 мл 1 раз в сутки, курс лечения составил 21 день. Группа сравнения представлена 60 пациентами с псориазом в стадии прогрессирования, получающих только стандартную терапию.

При определении маркеров ЭИ в плазме, на гликокаликсе эритроцитов и моче пациентов с псориазом в динамике лечения (табл. 2) обнаружилось, что использование в комплексной терапии больных с псориазом в период прогрессирования

лактолозы снижает выраженность синдрома эндогенной интоксикации более значительно, чем проведение стандартной комплексной терапии. Следует обратить внимание, что даже использование лактулозы не приводит к снижению содержания Σ ВН и СММ в плазме, на гликокаликсе эритроцитов и в моче до значений контрольной группы. Среднее значение КСЭИ и КЭ составило $0,764 \pm 0,409$ и $0,224 \pm 0,115$, что достоверно ниже как исходных значений, так и соответствующих показателей группы сравнения.

На фоне стандартной терапии отсутствие клинического эффекта зарегистрировано у 3,33 % (2 чел.) пациентов, улучшение у 31,67 % (19 чел.). Значительное улучшение или полное разрешение псориатических эфлоресценций на 51 % и более

Таблица 1

Уровень ВН и СММ, коэффициент степени эндогенной интоксикации и коэффициент элиминации у больных псориазом в фазе прогрессирования в зависимости от результатов бактериологического исследования копрокультуры ($M \pm SD$)

Показатель	Псориаз в фазе прогрессирования (n = 117)			
	Не нарушен	Дисбиоз I	Дисбиоз II	Дисбиоз III
Σ ВН и СММ плазма, опт. ед.	$0,54 \pm 0,22$	$0,6 \pm 0,27^{**}$	$0,63 \pm 0,3^{**}$	$0,67 \pm 0,29^{**}$
Катаболический пул (плазма), %	$38,96 \pm 5,68$	$40,43 \pm 5,23^*$	$41,86 \pm 6,9^*$	$44,75 \pm 9,65^*$
Σ ВН и СММ эритроц., опт. ед.	$1,09 \pm 0,45$	$1,09 \pm 0,37$	$1,19 \pm 0,29$	$1,2 \pm 0,39$
Катаболический пул (эритроц.), %	$74,62 \pm 8,54$	$71,23 \pm 9,54$	$77,61 \pm 6,34$	$76,98 \pm 7,74$
Σ ВН и СММ моча, опт. ед.	$1,96 \pm 0,57$	$1,94 \pm 0,46$	$1,718 \pm 0,387$	$1,67 \pm 0,569$
Катаболический пул (моча), %	$64,65 \pm 4,94$	$69,65 \pm 6,84^*$	$68,53 \pm 6,13^*$	$70,72 \pm 7,54^*$
КСЭИ	$0,89 \pm 0,043$	$0,97 \pm 0,053^*$	$1,09 \pm 0,064^*$	$1,11 \pm 0,058^{**\wedge\wedge}$
КЭ	$0,57 \pm 0,141$	$0,56 \pm 0,17$	$0,61 \pm 0,21$	$0,68 \pm 0,19^{*\wedge}$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой без нарушения микрофлоры толстого кишечника; ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$ по сравнению с группой с дисбиозом I, двусторонний непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Таблица 2

Уровень ВН и СММ, коэффициент степени эндогенной интоксикации и коэффициент элиминации у пациентов с псориазом в фазе прогрессирования на фоне стандартной терапии и использования лактулозы ($M \pm SD$)

Показатель	Псориаз в фазе прогрессирования (n = 117)			
	Стандартная терапия (n = 60)		Стандартная терапия ± Дюфалак (n = 57)	
	до	после	до	после
Σ ВН и СММ плазма, опт. ед.	$0,6 \pm 0,34$	$0,52 \pm 0,25^*$	$0,62 \pm 0,28$	$0,42 \pm 0,18^{***\wedge\wedge}$
Катаболический пул (плазма), %	$40,78 \pm 10,78$	$42,64 \pm 12,65$	$41,48 \pm 12,33$	$40,95 \pm 9,54$
Σ ВН и СММ эритроц., опт. ед.	$1,128 \pm 0,2$	$1,204 \pm 0,158$	$1,199 \pm 0,149$	$1,023 \pm 0,136^{*\wedge}$
Катаболический пул (эритроц.), %	$75,87 \pm 4,34$	$69,76 \pm 9,87$	$76,98 \pm 3,65$	$55,78 \pm 8,87^{**\wedge}$
Σ ВН и СММ моча, опт. ед.	$1,865 \pm 0,587$	$1,995 \pm 0,603$	$1,976 \pm 0,467$	$1,893 \pm 0,67$
Катаболический пул (моча), %	$68,21 \pm 9,92$	$64,75 \pm 7,87$	$65,76 \pm 11,26$	$61,06 \pm 7,53$
КСЭИ	$1,10 \pm 0,46$	$0,943 \pm 0,47$	$1,049 \pm 0,492$	$0,764 \pm 0,4^{**\wedge\wedge}$
КЭ	$0,322 \pm 0,098$	$0,284 \pm 0,14$	$0,317 \pm 0,107$	$0,224 \pm 0,115^{*\wedge}$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в динамике лечения, критерий Wilcoxon; ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ по сравнению с группой на стандартной терапии, двусторонний непараметрический U-критерий.

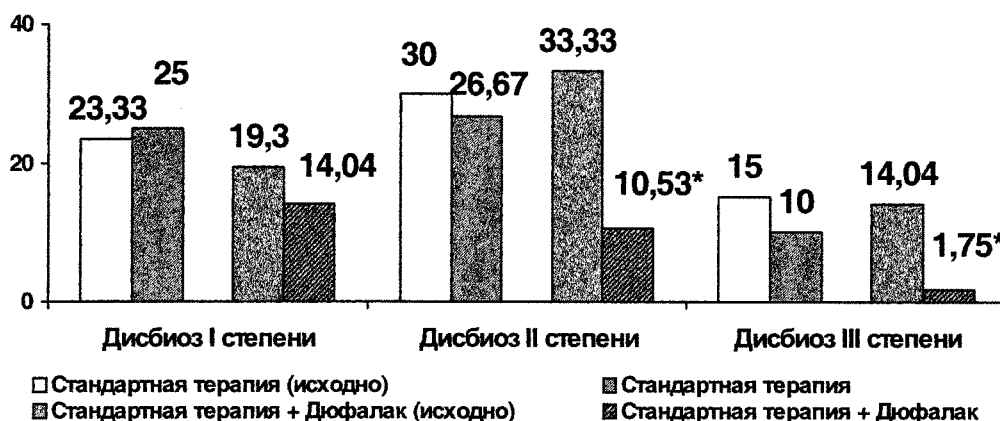


Рис. 2. Частота выявления дисбиоза кишечника у пациентов с псориазом по данным микробиологического исследования содержимого толстой кишки на фоне лечения:
* – $p < 0,05$, по сравнению с группой на стандартной терапии, методом χ^2

площади кожного покрова у 46,67 % (28 чел.) И клиническое разрешение, или полное исчезновение псориазической сыпи со всей поверхности кожного покрова с образованием вторичной гиперили гипопигментации на местах бывших высыпаний у 18,33 % (11 чел.). В группе с включением в состав комплексной терапии лактулозы, отсутствие клинического эффекта не зарегистрировано ни в одном из случаев. Улучшение наблюдалось у 12,28 % (7 чел.), что достоверно меньше, чем на фоне стандартной терапии ($p < 0,05$). Значительное улучшение у 38,6 % (22 чел.) и клиническое разрешение у 40,35 % (23 чел.), что достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

По нашему мнению, полученные результаты связаны с улучшением детоксикационной функции кишечника на фоне назначения лактулозы, подтверждением чему служат результаты повторного бактериологического исследования копрокультуры (рис. 2). Изменения микробиоценоза отмечались у 26,32 % пациентов с псориазом, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, где частота дисбиоза практически не снизилась и составила 61,67 %.

Таким образом, включение в состав комплексной терапии фазы прогрессирования псориаза лактулозы приводит к достоверному увеличению частоты регистрации клинического разрешения псориазического процесса и достоверно более низкому уровню индекса PASI, который составил $1,35 \pm 0,68$, в то время как в группе без лактулозы $5,61 \pm 3,18$.

Выводы

1. Фаза прогрессирования псориаза характеризуется избыточным накоплением катаболического пула веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и моче на фоне роста коэффициента элиминации, что свидетельствует о наличии у данной категории больных синдрома эндогенной интоксикации в стадии компенсации.

2. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации статистически взаимосвязана с распространенностью и степенью тяжести псориазического процесса, наличием кишечной диспепсии, степенью тяжести дисбиоза.

3. Использование в комплексной терапии больных с псориазом в период прогрессирования лактулозы (Дюфалак, Solvey-Pharma) по 25 мл на протяжении 21 дня способствует достижению значительного клинического эффекта, сопровождается значимым улучшением микропейзажа толстого кишечника, снижет выраженность синдрома эндогенной интоксикации.

Литература

1. Глыбочко, Г.Х. Оптимизация фармакотерапии больных псориазом, ассоциированным с эндогенным токсикозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Х. Глыбочко. – Волгоград, 2007. – 26 с.
2. Копытова, Т.В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфо-функциональных изменениях в коже: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Т.В. Копытова. – Н. Новгород, 2007. – 40 с.
3. Свицунов, А.А. О биологических механизмах эндогенного токсикоза при псориазе / А.А. Свицунов, Г.Х. Глыбочко // Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии. – М., 2006. – С. 112–113.
4. Скрипкин, Ю.К. Кожные и венерические болезни: в 2 т. / Ю.К. Скрипкин. – М.: Медицина, 2006. – Т. 1. – 132 с.
5. Krueger, J.G.I. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J.G.I. Krueger, A. Bowcock // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – V. 64. – P. 30–36.
6. Langley, R.G.B. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life / R.G.B. Langley, G.G. Krueger, C.E.M. Griffiths // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – V. 64. – P. 18–23.

Поступила в редакцию 24 декабря 2010 г.