

УДК 616.517-085

ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА МЕТОДАМИ АКТИВАЦИИ МЕХАНИЗМОВ САНОГЕНЕЗА

Д.М. КУРГАН, М.В. КОКОРУЗ, М.И. КУРГАН, В.Л. НОВАК

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины». Украина, 790044, г. Львов, ул. Ген. Чупринки, 45, e-mail: ipktm@ukr.net

Аннотация. Существующее лечение псориаза дает временное улучшение, не предупреждает инвалидизацию. Применение *фотофереза* (ФФ) продлевало ремиссию. Эффективность ФФ объясняют инициацией саногенных механизмов – реакций иммунной модуляции и аутоиммунизации Т-лимфоцитами (CD4+). Изучали возможность терапии псориаза *методами активации механизмов саногенеза* (МАМС): оригинальными – детоксикация с выведением из кровотока разрушенных клеток *лечебным плазмаферезом* (ЛП) при инфузии гепарина; примененными впервые – курсы вобензима, растворы *натрия гидрокарбоната* (НГК) и *уксусной кислоты пищевой* (УКП); известными – базисная терапия сопутствующих болезней и ФФ. МАМС применили 15-ти больным с осложненными и атипичными формами псориаза за их согласием. Саногенный механизм ЛП и инфузии гепарина обуславливали нормализацию параметров гомеостаза, высвобождение реакций депурации (фагоцитоз, пиноцитоз, нейтрализация токсинов), активацию фагоцитоза нейтрофилами в организме. Вобензим активировал лизис очагов гиперкератоза, ингибировал аутоиммунные процессы, раствор НГК очищал эрозии с нормализацией pH, раствор УКП нейтрализовал ксенобиотики ацетилизированием, антисептическим и выжущим действиями. Указанные саногенные процессы восстанавливали естественный иммунный барьер кожи. Устранение симптомов сопутствующих заболеваний базисной терапией мобилизовало компенсаторные ресурсы, улучшало состояние больных. Их применение повышало эффективность иницированных ФФ саногенных процессов, что проявлялось нивелированием симптомов псориаза и ремиссией (наблюдения ≥ 6 лет) в 67 % случаев. Отмечена корреляция результатов лабораторных исследований и динамики проявлений псориаза.

Ключевые слова: саногенез, фотоферез, плазмаферез, псориаз.

PSORIASIS TREATING BY METHODS OF ACTIVATION MECHANISMS SANOGENESIS

D.M. KURGAN, M.V. KOKORUZ, M.G. KURGAN, V.L. NOVAK

SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Medical Sciences of Ukraine". Lviv, Ukraine, e-mail: ipktm@ukr.net

Abstract. The present treatment of psoriasis provides temporary relief, but does not prevent disability. The using of *photopheresis* (FF) has prolonged the remission. Effectiveness of FF can be explained by initiating of sanogenesis mechanisms – reactions of immune modulation responses and autoimmunization processes by T lymphocytes (CD4 +). The possibility of psoriasis therapy by methods of *activation mechanisms sanogenesis* (MAMS), such as: the original – detoxication by *treatment plasmapheresis* (TP) for blood clearing from destroyed cells with heparin infusions, used for the first time - wobenzym, solutions of acid acetic food (AA) and *sodium bicarbonate* (SB); known - the basic sanitations of concomitant diseases and photopheresis has been studied. Fifteen patients with complicated and atypical forms of psoriasis were treated by MAMS according to their consent. Sanogenesis mechanism TP and heparin infusion caused the normalization parameters of homeostasis, released reactions of depuration (phagocytosis, pinocytosis, neutralizing toxins), activated phagocytosis by neutrophils in the organism. Wobenzym activated lysis foci of hyperkeratosis, inhibited autoimmune processes, the solution of SB cleaned erosion with normalization of pH, and the solution of AA neutralized xenobiotics by acetylation, antiseptic and astringent actions. These sanogenesis processes restored the natural immune barrier of skin. The elimination of symptoms of concomitant diseases in basic therapy mobilized compensatory resources and enhanced patient's state of health. Their using increased the effectiveness of the sanogenesis processes initiated by the FF, that manifested in leveling of psoriasis symptoms and remission (observed over an 6-year span) in 67 % patients. Correlation of the results of laboratory tests with dynamic of psoriasis manifestations has been detected.

Key words: sanogenesis, photopheresis, plasmapheresis, psoriasis.

Псориаз относится к заболеваниям кожи, проблема лечения которых не решена. Заболевание проявляется хроническим дерматозом мультифакториальной природы, образованием папул, бляшек, поражением суставов, интоксикацией. Ускорение пролиферации кератиноцитов связывают с накоплением Т-лимфоцитов CD4+ (хелперы) вокруг сосудов сосочков дермы. У больных псориазом выявляли сопутствующие заболевания, с очагов повреждений выделяли кишечную палочку, золотистый стафилококк, протей. Лечение глюкокортикоидами, кератолитиками, липидом, ретиноидами, PUVA-терапией даёт

улучшение в период до 6-15-и месяцев. Повторное применение указанных средств чревато побочными эффектами. Для детоксикации используют плазмаферез [1, 11]. Известные методы плазмафереза адаптированы на получение донорской плазмы без клеток и их дериватов [5]. Лечение ФФ больных псориазом обусловило ремиссию в 2-3 года без побочных проявлений [10, 12]. Терапевтический эффект ФФ объясняют инициацией реакций иммунной модуляции и аутоиммунизации Т-лимфоцитами CD4+ [9, 10]. Активированные ФФ иммунные процессы являются саногенными механизмами. Расстройства реакций саногенеза (система адаптации организма к условиям существования) патогенными факторами обуславливают развитие болезни [3, 4].

Цель исследования – научно обосновать целесообразность применения методов активации механизмов саногенеза для повышения эффективности лечения больных псориазом.

Лечение МАМС проводили амбулаторно дееспособным больным с верифицированными осложнёнными и атипичными формами псориаза. На применение МАМС каждый из пациентов давал информированное согласие.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в отделении экстракорпоральной гематологии ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины» г. Львов. МАМС применили больным псориазом мужского и женского пола возрастом 15-70 лет. В начале и к концу лечения проводили клинические обследования, исследовали гемограмму, субпопуляцию лимфоцитов, иммуноглобулины, активность ферментов, обмен липидов. Для лечения использовали МАМС: оригинальные - инфузии гепарина [7], детоксикация *лечебным плазмаферезом* (ЛП) [6]; применённые впервые - вобензим, растворы НГК и УКП; известные – *фотоферез* (ФФ), базисная терапия сопутствующих заболеваний. Лечение начинали с детоксикации применением ЛП. Для этого время центрифугирования крови в контейнерах и скорость вращения ротора уменьшали до значений, при которых ещё проявлялась граница между эритроцитами и плазмой. В концентрате эритроцитов разрушенных клеток не выявляли и его ретрансфузировали. Их обнаруживали в плазме, которую утилизировали. Применяли две-пять операций ЛП с интервалами 1-3 суток. За операцию ЛП удаляли 600-900 мл плазмы. Эксфузию замещали 0,9 % раствором NaCl, реосорбилаком с избытком 100-150 мл. При гипопротеинемии эксфузии замещали раствором лактопротеина с сорбитолом, свежесамороженной плазмой. Свёртывание крови в экстракорпоральном контуре предупреждали внутривенным введением 200-250 ЕД гепарина на килограмм массы тела (кг м.т.). До и после инфузии гепарина при проведении ЛП и ФФ через 10, 120 минут и сутки определяли параметры гемодинамики, коагулограммы, активности фагоцитоза нейтрофилами. Лизис очагов гиперкератоза активировали применением вобензима по 0,25-0,3 драже на кг м.т. в сутки, курсами по 10 дней с интервалами 14 дней. Для очищения эрозий и ран, нормализации значений pH, антисептического действия использовали поочерёдные купания в 0,05-0,2% растворе НГК и в 0,005-0,02% растворе УКП. Концентрации растворов и их температуру в указанных значениях больные подбирали сами. Количество курсов вобензима и купаний определяли по динамике симптоматики. Базисную терапию сопутствующих заболеваний согласовывали с врачами соответствующих специальностей. Фотоферез проводили методом R.L. Edelson [8] в модификации В.Л. Новака и соавт. [2]. За 2 часа до взятия крови больной принимал per os 8-метоксипсорален (8-МОП) по 0,5-0,6 мг на кг м.т. Кровь из вены отбирали в пластиковые контейнеры. Центрифугированием из крови получали концентраты эритроцитов, лейкоцитов и плазму. Концентрат эритроцитов ретрансфузировали, плазму утилизировали. Концентрат лейкоцитов (45-50 мл) доводили 0,9% раствором NaCl до 100 мл, и облучали ультрафиолетом А (УФА), $\lambda=320-400$ нм лампой ЛУФ-8 дозой 0,45 Дж/мл и ретрансфузировали.

В соответствии поставленной цели проведено клинико-аналитическое исследование. Статистическую обработку результатов лабораторных исследований провели на ПК Intel в пакете Statistika 6.0 for Windows, встроенных функций таблиц Microsoft Exel 2007. Обработка полученных данных проведена методом альтернативной вариационной статистики с вычислением средней выборочной (М), ошибки среднего (m), среднеквадратичного отклонения (σ), уровня значимости (Р) по таблице Стьюдента (t). Результаты исследований оценивали при минимально допустимом уровне вероятности (95 %), обычно используемом в медико-биологических исследованиях. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Терапию МАМС провели 15-и больным псориазом, из них в 10-и (67%) наступила длительная (наблюдение свыше 6-и лет) ремиссия, 3 прекратили лечение, у больного с псориатическим артритом отмечено улучшение, один умер от осложнений гриппа. После детоксикации ЛП состояние больных значительно улучшалось. Проведение ЛП, ФФ с инфузиями гепарина существенно не влияло на гемодинамику, ингибировало процессы гемокоагуляции, чем предупреждало появление свёртков крови в экстракорпоральном контуре. Через сутки показатели коагулограммы были в норме. Детоксикация и удаление из кровотока разрушенных клеток высвобождали саногенные реакции депурации (фагоцитоз, пиноцитоз, нейтрализация продуктов катаболизма, токсинов). На 10-й минуте и в течение суток после инфузии гепарина при проведении ЛП и ФФ отмечено активацию фагоцитоза нейтрофилами в организме. Её следует расценивать как проявление механизма саногенеза. Устранение симпто-

мов сопутствующих заболеваний базисной терапией способствовало мобилизации компенсаторных ресурсов организма. Свойства вобензима ускорять лизис наслоений эпителия, мертвых тканей, иммунную модуляцию, ингибировать аутоиммунные и иммуннокомплексные процессы, улучшать микроциркуляцию способствовали регрессу проявлений псориаза. Учитывая обширные повреждения кожи, применение растворов НГК и УКП для купаний было комфортным. Наряду с гигиеническим эффектом, им свойственно очищать эрозии и раны с нормализацией pH, нейтрализовать ксенобиотики ацетилированием, резорбцией, антисептическим действием. Топические эффекты вобензима, НГК и УКП восстанавливали естественный иммунный барьер кожи. Иницированные ФФ реакции аутоиммунизации и иммунной модуляции обуславливали нивелизацию симптомов псориаза.

Уже в начале применения МАМС состояние больных заметно улучшалось и в дальнейшем, в большинстве случаев, наступала ремиссия. *Описание клинического случая № 1.* Пациент Л., 67 лет, болеет псориазом 20 лет, обратился 29.03.2005 года с жалобами на увеличение количества псориазных бляшек. Лечение кортикостероидами, PUVA-терапией, ретиноидами, иммуносупрессорами давало временное улучшение. При обращении выявлено сливные псориазные бляшки почти на всей поверхности кожи. Установлен диагноз: обычный псориаз, стационарная стадия, интоксикация, хронический холецистит, солевой диатез, кариес зубов. Провели детоксикацию ЛП, базисную терапию сопутствующих болезней, применили купания в растворах НГК, УКП, два курса вобензима, 9 операций фотофереза. Повреждения кожи полностью исчезли, наступила ремиссия. С 2011 года сведений о больном не имеем.

Отмечено, что курение, употребление алкоголя провоцировали обострение проявлений псориаза. *Описание клинического случая № 2.* Больной Р., 54 года, обратился 05.04.2001 г., диагноз, по направлению дерматолога, пустулезный псориаз. Болеет 3 месяца. Стационарное лечение в кожном диспансере - PUVA-терапия, кортикостероиды, ретиноиды дало временное улучшение. При осмотре выявлены папулы, пустулы, эрозии, струпы на коже спины, живота, конечностей, интоксикация, установлен диагноз: папулезно-пустулезный псориаз. Применили МАМС, отменили преднизолон. Повреждения кожи исчезли. Через три года рецидив. При осмотре обнаружены папулы, бляшки на голенях, предплечьях, хронический гепатохолестит. При опросе сознался что курит, употребляет спиртное. Больному объяснили возможность рецидива болезни при продолжении курения и употребления спиртных напитков. После курса МАМС наступила ремиссия. Снова обратился 28.05.2010 г. по поводу появления псориазных папул на левой голени после случая употребления алкоголя и курения. После применения МАМС находится в состоянии ремиссии.

Стрессовые ситуации провоцируют и ухудшают состояние больных псориазом. *Описание клинического случая № 3.* Больной С., 36 лет, обратился 04.03.2008 г., диагноз: псориаз, псориатический артрит, деформации суставов пальцев рук и ног. Болеет с 17 лет после перенесенного гепатита. Стрессовые ситуации семейного характера ухудшили течение болезни. Лечение в профильных стационарах, в том числе в специализированном санатории на берегу Мертвого моря (Израиль), давало кратковременное улучшение. Болезнь прогрессировала. При осмотре выявлено гиперемия кожи, сливные бляшки на всей поверхности тела, эрозии, деформацию и анкилоз пальцев рук и ног, выраженную ониходистрофию, язву на первом пальце левой ступни. В областном онкологическом диспансере установлен диагноз плоскоклеточный рак и ногтевую фалангу удалено. После применения МАМС отметил улучшение общего состояния, увеличение объема движений в суставах ног и пальцев рук.

При лечении МАМС отмечено корреляция динамики симптоматики псориаза с результатами лабораторных исследований. До лечения выявлено увеличение активности фермента аламинотрансферазы, уровня триглицеридов и β -липопротеинов. После терапии МАМС с наступлением ремиссии их показатели возвращались к значениям нормы. Показательными были результаты лабораторных анализов клеточного (субпопуляции лимфоцитов) и гуморального звеньев иммунной системы. Динамику параметров субпопуляций лимфоцитов приводим в табл. 1.

Таблица 1

Влияние МАМС на показатели субпопуляций лимфоцитов больных псориазом

Показатель	Норма	Результаты (n 12)	
		До лечения	После лечения
Т-лимфоциты CD3, %	67-76	59,7 $\pm$ 1,6	66,8 $\pm$ 2,3; P > 0,05
Т-хелперы CD4, %	33-41	31,4 $\pm$ 0,8	34,6 $\pm$ 0,9; P > 0,05
Т-супрессоры CD8, %	27-35	19,7 $\pm$ 1,7	27,2 $\pm$ 1,8; P < 0,05
Хелперы/супрессоры	1-2	1,6 $\pm$ 0,07	1,3 $\pm$ 0,09; P > 0,05
В-лимфоциты CD19, %	9-19	7,8 $\pm$ 5,4	10,5 $\pm$ 1,3; P > 0,05
NK-клетки CD16/56, %	7-17	7,1 $\pm$ 0,7	12,2 $\pm$ 0,8; P > 0,05

M $\pm$ m, P - достоверность с данными до лечения

Данные таблицы 1 указывают, что до терапии МАМС у больных псориазом количество Т-лимфоцитов CD3, Т-хелперов CD4, Т-супрессоров CD8 и В-лимфоцитов CD19 было меньшим значений нормы, число NK-клеток CD16/56 на нижней границе нормы. С наступлением ремиссии после лечения МАМС количественные показатели субпопуляций лимфоцитов соответствовали значениям нормы.

Динамику некоторых показателей гуморального иммунитета приводим в табл. 2.

Таблица 2

Влияние МАМС на показатели гуморального иммунитета больных псориазом

Показатель	Норма	Результаты (п 12)	
		До лечения	После лечения
Иммуноглобулин А	70-400 мг/дл	397,1±31,4	268,6±28,4; P < 0,05
Иммуноглобулин G (Ig G)	700-1600 мг/дл	1100,0±53,0	854,6±56,3; P < 0,05
Иммуноглобулин М (Ig M)	40,0-230,0 мг/дл	242,3±27,4	94,5±11,2; P < 0,001
Иммуноглобулин Е (Ig E)	<100 МО/мл	212,3±24,2	108,1±26,7; P < 0,05
Туморнекротический фактор α (TNFα)	0,0-8,1 пг/мл	7,60±0,35	6,20±0,27; P < 0,05
Тканевой полипептид антиген (ТРА)	0,0-0,8 МО/л	0,5±0,03	0,4±0,04; P > 0,05
С-реактивный протеин (CRP)	0,0 – 5,0 г/л	3,4±0,05	3,2±0,06; P > 0,05
Циркулирующ. иммунные комплексы (ЦИК)	30,0-90,0 мг/мл	137,0±9,6	95,8±10,3; P < 0,05

M ± m, P - достоверность с данными до лечения

Данные табл. 2 указывают, что до применения МАМС уровни IgM, IgE и ЦИК превышали значения нормы. Уровни IgA, IgG и TNFα находились на верхней границе нормы. После лечения МАМС с наступлением ремиссии показатели гуморального иммунитета соответствовали значениям нормы.

Выводы.

Эффективность лечения МАМС больных псориазом обусловлена восстановлением измененных патогенными факторами процессов саморегуляции системы адаптации организма к условиям существования.

Активированный гепарином фагоцитоз нейтрофилами *in vivo*, детоксикация и высвобожденные ЛП реакции депурации (фагоцитоз, пиноцитоз, нейтрализация продуктов катаболизма) способствовали возвращению к норме констант гомеостаза.

Активация лизиса очагов гиперкератоза, иммунной коррекции, ингибирование аутоиммунных процессов вобензимом, очищение эрозий с нормализацией pH раствором НГК, нейтрализация ксенобиотиков ацетиллированием, резорбцией, антисептическим и вяжущим действиями раствора УКП восстанавливали естественный иммунный барьер кожи.

Устранение симптомов сопутствующих заболеваний базисной терапией мобилизовало компенсаторные ресурсы.

Применение указанных МАМС повышало эффективность ницированных ФФ реакций аутоиммунизации Т-лимфоцитами и иммунной модуляции (коррекции), что проявлялось нивелированием симптомов псориаза и наступлением ремиссии.

Литература

1. Беляев, Г.М. Псориаз. Псориатическая артропатия / Г.М. Беляев, П.П. Рыжко. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 272 с.
2. Застосування плазма-, фотоферезу в лікуванні Т-клітинних лімфом шкіри: метод. реком. / В.Л. Новак, М.Г. Курган, Й.Л. Мусій [и др.] Под ред. В.Л. Новака; Львів: Львів. обл. книж. друк, 1995. – 20 с.
3. Кидалов, В.И. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе / В.И. Кидалов, А.А. Хадарцев, Г.Н. Якушина // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. XII. – № 3-4. – С. 5–10.
4. Кокосов, А.Н. Возможности восстановления механизмов саморегуляции (саногенез) в пожилом и старческом возрасте – морфофункциональная основа реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) / А.Н. Кокосов // Новые СПб врач. ведом. – 2012. – N 3. – С.59–63.
5. Орлик, В.В. Основы трансфузийной медицины / В.В. Орлик - Львів: Кварт, 2012. – 446 с.
6. Патент 73461 Україна (UA). МКІ А61М1/36. Спосіб дискретного лікувального плазмаферезу. Декл. патент. / В.Л. Новак, М.Г. Курган, С.Ю. Прокопчук, Д.М. Курган, С.В. Прима, Г.М. Курган // Бюл. – 2005. – №7. – 07.15.
7. Патент 85922 Україна, МПК А61К 31/727 А61Р 37/04. Спосіб лікування захворювань, при яких є доцільною активація фагоцитозу в організмі. / В.Л. Новак, М.Г. Курган, Д.М. Курган, М.В. Кокорук, З.В. Орчинська, С.В. Прима // Бюл. – 2009. – № 5. – 10.03.

8. *Edelson, R.L.* Treatment of Cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results / R.L. Edelson // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316, № 6. – P. 297–303.
9. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations /E.C. Vonderheid, C.A. Kang, M. Kadin [et al.] // J. Americ. Academy dermatol. – 1990. – 23(4). – P. 703–712.
10. *Introcaso, C.* Extracorporeal photopheresis. Medicine dermatology / C. Introcaso, A. Rook, M.S.Lehrer, E.L. Kim //http: //emedicine medscape com /article/ 1131176 -overview 2/1/2010. – P. 1–5.
11. *Nestle, F.O.* Mechanisms of disease: psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // N Engl. J. Med.- 2009. – 361. – P. 496–509.
12. *Wilfert, H.* Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy /H. Wilfert, H. Honnigsmann, G. Steiner //Brit. J. Dermatol. – 1990. – 122(2).– P. 225–232.