

ПРИМЕНЕНИЕ БИЦИКЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Маржохова М.Ю.¹, Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн¹, Нальчикова М.Т.¹

¹*Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик, e-mail: madina010@list.ru*

В настоящее время разработано много различных препаратов для лечения псориаза. У больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С применяли антиоксидантный, гепатопротекторный препарат бициклол. Основной механизм действия бициклола заключается в том, что он угнетает продукцию фактора некроза опухоли (TNF- α), а также связывает и нейтрализует активные радикалы кислорода. С учетом современных аспектов патогенеза псориаза – роли макрофагов, нарушения баланса системы перекисного окисления липидов биологических мембран в сторону накопления недоокисленных и токсических веществ, а также наличия у наших больных сопутствующего хронического гепатита С, было оправдано применение препарата бициклол. В группе больных, получавших бициклол, происходила более быстрая нормализация показателей про- и антиоксидантной систем с возвращением к норме в третьем периоде рецидива, нормализовался уровень трансаминаз. У больных, находившихся лишь на базисной терапии, в регрессирующей стадии изученные показатели снижались, но не достигали уровня показателей у здоровых. Следовательно, применение бициклола может быть рекомендовано у больных псориазом на фоне хронического гепатита С в качестве антиоксиданта и гепатопротектора.

Ключевые слова: псориаз, хронический вирусный гепатит С, перекисное окисление липидов биологических мембран, бициклол.

THE USE OF BICYCLOL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Marzhokhova M.Y.¹, Ashour Ahmad Mahmoud Hussein¹, Nalchikova M.T.¹

¹*Kabardino-Balkar state University, Nalchik, e-mail: madina010@list.ru*

Currently developed many different drugs for the treatment of psoriasis. In patients with psoriasis on the background of chronic viral hepatitis C, antioxidant, hepatoprotective drug bicyclol was used. The main mechanism of action of bicyclol is that it inhibits the production of tumor necrosis factor (TNF- Φ), as well as binds and neutralizes the active oxygen radicals. Given the modern aspects of the pathogenesis of psoriasis: the role of macrophages, disruption of the balance system of lipid peroxidation of biological membranes in the direction of the accumulation of oxidized and toxic substances, and the presence in our patients of concomitant chronic hepatitis C was justified the use of the drug bicikla. In the Group of patients treated with bicyclol occurred faster normalization of indicators of pro-and antioxidant systems return to normal in the third period of recurrence of normalized level transaminaz. Patients who have only basic therapy in regressirujushhej stage of the studied indicators declined, but did not reach the level of performance in healthy. Consequently, the use of bicyclol can be recommended in patients with psoriasis on the background of chronic hepatitis C as an antioxidant and hepatoprotector.

Keywords: Psoriasis, chronic viral hepatitis C, lipid peroxidation in biological membrane, biciklol.

В настоящее время разработано много различных препаратов для лечения псориаза. В соответствии с патогенетическими процессами терапия псориаза должна быть направлена на устранение воспаления, подавление пролиферации эпителиоцитов, нормализацию их дифференцировки. Существует немало публикаций, посвященных этой теме [1–4].

Между состоянием кожи человека и его внутренних органов, особенно печени, существует тесная связь. В связи с этим применения одних наружных средств для лечения кожи недостаточно. Только понимая, что шелушение кожи, сыпь и псориазные проявления усугубляются при наличии внутренних нарушений, можно справиться с

болезнью. Однако при псориазе печень становится уязвимее к патологическому действию инфекционных агентов, и это может рассматриваться как одно из проявлений «синдрома взаимного отягощения». Лечение псориаза, вызванного расстройствами нормального функционирования печени, более продолжительное [5].

С учетом современных аспектов патогенеза псориаза – роли макрофагов, нарушения баланса системы перекисного окисления липидов биологических мембран в сторону накопления недоокисленных и токсических веществ, а также наличия у наших больных сопутствующего хронического гепатита С, было оправдано применение препарата бициклол, обладающего антиоксидантным, гепатопротекторным действием.

Как показывает клиническая практика, далеко не всегда по разным причинам мы можем воздействовать на причину, вызвавшую поражение печени. Поэтому вопросы патогенетической терапии болезней печени будут всегда активно обсуждаться как единственно возможного способа минимизировать последствия действия этиологического фактора.

Бициклол — 4,4'-диметокси-5,6,5',6'-бис(диметилен-диокси)-2-гидроксиметил-2'-метокси карбонил бифени — проявляет противовоспалительное и антиоксидантное действие, защищает клеточную мембрану и митохондрии, предупреждает фибротизацию печени, улучшает ее синтетическую функцию, способствует регенерации гепатоцитов.

Основной механизм действия бициклола заключается в том, что он угнетает продукцию фактора некроза опухоли (TNF- α), а также связывает и нейтрализует активные радикалы кислорода, что выражается в антиапоптотическом, антифибротическом, антиоксидантном, гепатопротективном эффектах [6–8].

На фоне приема бициклола объективно и стойко улучшаются детоксикационная, белково-синтетическая функции печени, снижаются процессы перекисного окисления липидов, замедляются процессы фибротизации в ткани печени, что клинически проявляется снижением выраженности диспептического и астено-вегетативного синдромов, а морфологически — снижением стадии фиброза.

В норме перекисное окисление липидов необходимо для образования стероидных гормонов, медиаторов воспаления, цитокинов и тромбоксанов. Но, когда количество продуктов обмена данных химических реакций превышает допустимое значение и перекиси повреждают органеллы клетки, нарушают синтез ДНК и белков, в действие вступает антиоксидантная система. Свободные радикалы кислорода, ионов металлов с изменчивой валентностью могут накапливаться в тканях и жидкостях организма, если антиоксидантная система не успевает их утилизировать [9].

При улучшении состояния печени и восстановлении ее функций логично

предполагать, что улучшится и течение псориаза.

Цель исследования: оценить влияние препарата бициклол на состояние системы перекисного окисления липидов биологических мембран у больных псориазом на фоне хронического гепатита С.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было обследовано 26 больных псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С, получавших стационарное лечение в ГБУЗ КВД МЗ КБР г. Нальчика в 2016–2017 гг. Разрешение этической комиссии на выполнение работы было получено. Возраст обследованных – от 18 до 62 лет. Преобладали лица мужского пола — 14 больных (53,8%), женщины составили 12 больных (46,2%). Диагноз псориаза устанавливался на основании визуальной оценки патологического кожного процесса. Были подобраны больные с вульгарной формой заболевания. Для клинической оценки состояния кожи больных использовался так называемый индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [10], который позволяет учитывать у больных площадь вовлеченной в патологический процесс кожи и степень выраженности основных клинических проявлений псориаза – шелушения, зуда, эритемы, инфильтрации. Из выборки исключались больные, у которых индекс PASI оказался ниже 30 (в среднем он равнялся $57 \pm 1,4$).

Наличие вирусного гепатита устанавливалось по обнаружению в крови больных антител к вирусу гепатита С и выявлению РНК вируса в полимеразной цепной реакции.

Среднее количество койко-дней, проведенных больными в стационаре, составило 36, все пациенты были выписаны с улучшением.

Обследованные больные были разделены на 2 группы. 16 больных получали базовую терапию (мази, крема, содержащие кератолитические вещества, производные нафталина, глюкокортикостероиды и иное и медикаменты для системного воздействия: нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные, цитостатики, энтеросорбенты и др.), а 10 больных на фоне базовой терапии получали бициклол в дозировке 50 мг три раза в день в течение месяца. Поскольку больные поступали на стационарное лечение, обследовали их в прогрессирующей стадии, стационарной и регрессирующей, перед выпиской из стационара. Контрольную группу здоровых составили 25 человек, сопоставимых с обследуемыми больными по полу и возрасту.

Степень активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по количеству ТБК-активных веществ – с помощью определения содержания малонового диальдегида (МДА) по Ushyama с соавторами (1983) [11]. Для оценки антиоксидантной защиты определяли уровень церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови методом Равина (В.С. Камышников, 2000) [12]. Каталаза эритроцитов определялась по методу, описанному

А.И. Карпищенко (1999). Все замеры производились на спектрофотометре СФ-46.

Статистический анализ проводился при помощи программ Excel MS Office и «Statistica 6.0». При применении пакета прикладных программ «Statistica» в первую очередь определялся характер распределения переменных с использованием критерия Шапиро–Уилкса: нормальному распределению соответствовало – $p > 0,05$.

Данные в работе представлены в случае нормального распределения в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения ($X \pm m$), а также стандартного отклонения ($\pm S$). Для параметрических переменных статистическая значимость различий вычислялась с использованием Т-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Было обнаружено следующее: у всех больных в среднем имелось достоверное повышение уровня МДА в сыворотке крови в первом периоде рецидива псориаза (табл. 1), что свидетельствовало об активации процессов перекисного окисления липидов биологических мембран с накоплением недоокисленных продуктов и свободных радикалов в организме больных в этом периоде. В стационарной стадии, когда в результате проводимого лечения состояние больных стабилизировалось, произошло прекращение появления новых элементов сыпи, отмечалось отсутствие увеличения их размеров, наблюдалось снижение уровня МДА, достоверно более выраженное в группе больных, получавших бициклол. В третьем периоде рецидива, перед выпиской больных из стационара, уровень МДА возвращался к норме у больных, получавших бициклол на фоне базисной терапии. В группе больных, получавших лишь базисную терапию, уровень МДА к норме не возвращался. Таким образом, реализовалась способность бициклола ингибировать продукцию реактивных форм кислорода и поддерживать баланс между продукцией и удалением их из организма.

Таблица 1

Уровень малонового диальдегида (мкмоль/л) в крови обследованных больных в зависимости от применения препарата бициклол

Иссл-й показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	$X \pm m$	P	P1	P2
МДА мкмоль/л	Здоровые (контроль)		25	1,3±0,08	–	–	–
	Больные, получавшие бициклол на фоне базисной терапии	I	10	4,2±0,09	<0,001	–	–
		II	10	2,9±0,06	<0,001	<0,001	–
		III	10	1,4±0,07	>0,05	<0,001	–

	Больные, получавшие базисную терапию	I	16	4,5±0,1	<0,001	–	>0,05
		II	16	3,5±0,06	<0,001	<0,001	<0,01
		III	16	2,3±0,11	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: здесь и в таблицах 1–4-й периоды исследования соответствуют: I – прогрессирующей стадии, II – стационарной и III – регрессирующей (при выписке из стационара); P – достоверность различий по отношению к здоровым; P1 – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; P2 – по отношению к показателям у больных, получавших бициклол

При изучении содержания церулоплазмينا в крови обследованных больных в среднем было обнаружено достоверное снижение уровня этого фермента в сыворотке крови в первом периоде рецидива псориаза (табл. 2) у всех обследованных больных. Снижение уровня церулоплазмينا в остром периоде рецидива у больных псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С обусловлено его компенсаторным расходом при активизации процессов перекисного окисления липидов для инактивации свободных радикалов кислорода. На фоне проводимой терапии в группе больных, получавших бициклол, происходило более быстрое относительно группы сравнения повышение этого показателя во втором периоде рецидива. В периоде ранней реконвалесценции, при улучшении состояния больных, перед выпиской из стационара, у больных, получавших бициклол, уровень церулоплазмينا продолжал снижаться с возвращением к норме в этом периоде (табл. 2). При этом у больных только на базисной терапии значения изученного показателя оставались достоверно выше, чем у здоровых. Это доказывает способность бициклола восстанавливать равновесие про- и антиоксидантной систем.

При изучении внутриклеточного антиоксиданта каталазы эритроцитов у больных псориазом на фоне хронического гепатита С было обнаружено следующее. Уровень каталазы у обследованных больных был максимально увеличен относительно здоровых лиц при поступлении в стационар, что свидетельствует о больших компенсаторных возможностях этого фермента (табл. 3).

После проведенной терапии в стационарной стадии рецидива наблюдалось достоверное снижение уровня этого показателя, что, по-видимому, связано с его участием в нейтрализации свободных форм кислорода при активизации процессов перекисного окисления. Однако в этом периоде уровень этого фермента оставался достоверно выше нормальных показателей (табл. 3). В третьем периоде рецидива, перед выпиской из стационара, в группе больных, получавших бициклол, уровень каталазы эритроцитов возвращался к норме. У больных на базисной терапии изученный показатель при выписке из стационара оставался в среднем выше нормальных показателей (табл. 3).

Для оценки эффективности применения препарата бициклол также использовали

изменение PASI в результате проведенного лечения. Оказалось, что у больных, получавших бициклол, уровень этого показателя снизился в среднем на $54 \pm 1,2$, что оценивается как «улучшение», тогда как у больных группы сравнения – на $38 \pm 1,8$ – «незначительное улучшение».

Таблица 2

Уровень церулоплазмينا (мг/л) в крови больных, в зависимости от метода лечения

Иссл-й показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	$X \pm m$	P	P1	P2
ЦП мг/л	Здоровые (контроль)		25	$403 \pm 4,8$	–	–	–
	Больные, получавшие бициклол на фоне базисной терапии	I	10	$305 \pm 5,4$	$<0,001$	–	–
		II	10	$368 \pm 4,8$	$<0,001$	$<0,001$	–
		III	10	$411 \pm 4,3$	$>0,05$	$<0,001$	–
	Больные, получавшие базисную терапию	I	16	$286 \pm 6,1$	$<0,001$	–	$>0,05$
		II	16	$326 \pm 5,9$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
		III	16	$361 \pm 7,1$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Таблица 3

Уровень каталазы эритроцитов (ммоль/мин.л) у обследованных больных

Иссл-й показатель	Группа обследов.	Пер. иссл.	n	$X \pm m$	P	P1	P2
Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)	Здоровые (контроль)		25	$41,2 \pm 1,0$	–	–	–
	Больные, получавшие бициклол на фоне базисной терапии	I	10	$65,2 \pm 1,6$	$<0,001$	–	–
		II	10	$51,1 \pm 1,3$	$<0,001$	$<0,001$	–
		III	10	$40,8 \pm 1,8$	$>0,05$	$<0,001$	–
	Больные, получавшие базисную терапию	I	16	$68,1 \pm 1,4$	$<0,001$	–	$>0,05$
		II	16	$54,5 \pm 1,7$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
		III	16	$49,8 \pm 1,2$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Клинический пример. Больной А., 36 лет, лечился в дерматологическом стационаре с 01.02.2018 г. по 27.02.2018 г. со следующим диагнозом:

Основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, стационарная стадия.

Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С.

Из анамнеза: считает себя больным с 2013 года, когда впервые появились синюшно-красные папулезные высыпания в зоне поясицы, коленных и локтевых суставов, сопровождающиеся зудом и отшелушиванием многочисленных чешуек серебристо-желтого цвета. С тех пор испытывает ежегодные обострения 2–3 раза в год. Одновременно у больного был обнаружен вирусный гепатит С (РНК вируса «+»), генотип 1. На сегодняшний день степень фиброза F3 по шкале METAVIR.

При поступлении – жалобы на кожные высыпания, недомогание, слабость, тяжесть в правом подреберье. Объективно: кожный процесс носит хронический воспалительный характер, распространенный, мономорфный, симметричный. Представлен бляшками синюшно-красного и красновато-бурого цвета, плоской формы, неправильных очертаний, с четкими границами, от 5 до 10 см в диаметре. Бляшки локализованы по всей поверхности тела. Вторичные морфологические элементы представлены наслоениями серебристо-белых среднепластинчатых чешуек, расположенных по поверхности очагов поражения. В области паховых складок цвет чешуек бледно-желтый. Псориатическая триада (феномен стеаринового пятна, феномен терминальной пленки и феномен точечного кровотечения) положительна. Слизистые оболочки и волосы не повреждены. Ногти кистей и стоп мутные, имеют вид наперстка.

Живот мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, край плотный. При обследовании обнаружено повышение трансаминаз (АЛТ-3N, АСТ-2,5N).

Больному на фоне базисной терапии (диета общая с ограничением алкоголя (раздражение), острой и копченой пищи, местно – 3%-ная салициловая мазь, синалар, адвантан, зиртек и задитен) был назначен бициклол по 50 мг три раза в день.

У больного трижды за время пребывания в стационаре брали кровь на МДА, ЦП и каталазу эритроцитов (табл. 4).

Таблица 4

Показатели состояния про- и антиоксидантной систем у больного А

Даты исследования	Изученные показатели		
	МДА (мкмоль/л)	ЦП (мг/л)	Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)
02.02.2018 г.	5,1	343	58
15.02.2018 г.	3,3	355	47
26.02.2018 г.	1,2	412	44

В результате проведенного лечения на фоне приема бициклола состояние больного улучшилось, наблюдалось обратное развитие кожных проявлений, нормализовались трансаминазы (АЛТ-N, АСТ-N), изученные показатели системы перекисного окисления липидов также нормализовались. Больной был выписан с улучшением и с рекомендациями продолжать прием бициклола в течение трех месяцев.

Таким образом, в ходе проведенных исследований мы наблюдали, что в группе больных, получавших бициклол, происходила более быстрая нормализация показателей про- и антиоксидантной систем с возвращением к норме в третьем периоде рецидива, перед выпиской из стационара, а также происходило снижение PASI в среднем на $54 \pm 1,2$. У больных, находившихся лишь на базисной терапии, в регрессирующей стадии изученные показатели снижались, но не достигали уровня показателей у здоровых.

Следовательно, применение бициклола может быть рекомендовано у больных псориазом на фоне хронического гепатита С в качестве антиоксиданта и гепатопротектора.

Список литературы

1. Кондратьева Н.Н. Терапия больных псориазом: современный взгляд на проблему / Н.Н. Кондратьева, А.Л. Бакулев, Я.А. Рассказов // Практическая медицина. – 2013. – № 1. 4(73). – С. 28.
2. Кочергин Н.Г., Потекаев Н.Н., Смирнова Л.М. и др. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – С. 37–41.
3. Кубанов А.А. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом / А.А. Кубанов, С.И. Свищенко // Вестник дерматологии и венерологии – 2015. – № 1. – С. 54–61.
4. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management // JEADV. 2012. Vol. 26 (Suppl. 2). P. 3–11.
5. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 58. – P. 1031–1042.
6. Печенка А. М., Сухов Ю. А., Вовк Л. М. Бициклол — альтернативная терапия хронического вирусного гепатита С // Consilium Medicum Ukraina. — 2009. — № 07. — С. 4–5.
7. Bao Xiu-qi, Liu Geng-tao. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway//Acta

Pharm. Sinica. — 2010. — 31. — P. 219–226.

8. Sun Jianmin. Терапевтическая эффективность комбинированной терапии Бициклолом и Рибаверином в лечении хронического вирусного гепатита С у пациентов, имеющих противопоказания к интерферонотерапии или при ее неэффективности // Сучасні Інфекції. — 2009. — № 2. — С. 87–90.

9. Larrea E., Beloqui O., Munos-navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 1235–1241.

10. Fredriksson T. et al., 1978 Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157 (4): 238–244.

11. Ushiana M., M. Michiara // Biochem. – 1978. – V. 86. – № 1. – P. 271–278.

12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: Медпресс-информ. – 2009. – 896 с.