

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.517:616.36]—085.36—059.26

ДЮРДЬ

Петр Иванович

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА СИРЕПАРОМ
И ГЕПАРИНОМ С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ**

(по активности гистидазы, уроканиназы и гамма-глутамил-
трансферазы в сыворотке крови)

14.00.11 — кожные и венерические болезни

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва—1984

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней Гродненского государственного медицинского института.

Научный руководитель — доктор медицинских наук,
профессор Л. И. ГОКИНАЕВА.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Г. Ф. РОМАНЕНКО,
кандидат биологических наук А. П. ЛАШМАНОВА.

Ведущее учреждение: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Ленинград.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 1984 г.
на заседании Специализированного Совета (Д—074.10.01)
Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института (Москва, 107076, ул. Короленко, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «_____» _____ 1984 г.

Ученый секретарь

Специализированного Совета ЦКВИ,

кандидат медицинских наук

Н. К. ИВАНОВА

0000241394

проблемы. Псориаз – один из наиболее распространенных дерматозов. По данным В.Н.Мордовцева (1977) распространенность болезни среди населения составляет 0,75%. А.А.Каламкярян и соавт. (1979) на основании этих данных высказали мнение, что в нашей стране болеют псориазом около 2 млн. человек. Ежегодная потеря трудоспособности в СССР из-за псориаза, по мнению Н.И.Рассказова (1977), составляет 5,3 млн. дней.

В последние годы наблюдается увеличение числа больных псориазом (И.И.Потоцкий и соавт., 1979; О.Т.Тесалова и соавт., 1982; A.Greither, 1977), отмечается его более тяжелое течение (А.А.Каламкярян и соавт., 1982; С.И.Довжанский и соавт., 1983; A.Shore et al., 1982; K.Kragballe et al., 1983; S.Sharma et al., 1983). Причина этого остается не ясной. Некоторые исследователи (Р.Ф.Федоровская, 1969; Н.А.Торсуев и соавт., 1978; В.М.Кипнис, 1980; C.Nuriez et al., 1976; A.Nyfors et al., 1976) одним из факторов, отягощающих псориаз, считают употребление алкоголя. Однако вопросы влияния алкоголя на течение дерматоза в литературе освещены недостаточно.

Многие авторы изучали функциональное состояние печени при псориазе (Р.Ф.Федоровская, 1967; А.А.Студницын и соавт., 1971; И.Я.Шахтмейстер и соавт., 1971; Ю.К.Скрипкин и соавт., 1975; 1979; Е.И.Шахтмейстер, 1978; И.И.Потоцкий и соавт., 1979; Я.Б.Гофман, 1981; Н.Г.Короткий и соавт., 1981; H.Zachariac et al., 1975; Z.Ruszczak et al., 1980; J.Konopik et al., 1982). В результате были получены данные, свидетельствующие о поражении этого органа у ряда больных. Несмотря на значительную ценность этих и многих других исследований, вопрос о месте и роли печени в патогенезе псориаза до сих пор остается открытым. Так, в частности, не выяснено функциональное состояние печени больных в зависимости от клинических форм дерматоза. Некоторые авторы (А.Я.Браиловский и соавт., 1973; A.Warin et al., 1975) вообще подвергают сомнению существенную взаимосвязь печени и псориаза.

Вопросам терапии псориаза посвящено много публикаций

(Г.Ф.Романенко и соавт., 1974; А.А.Студницын и соавт., 1975; Ю.М.Допухин и соавт., 1982; А.Л.Машкиллейсон и соавт., 1982; С.И.Довжанский и соавт., 1983; Ю.К.Скрипкин и соавт., 1983; K. Kragballe et al., 1983). Однако, у ряда больных, при поражении печени, в частности, алкогольном, существующее лечение малоэффективно, что вызывает необходимость изыскивать новые методы терапии, совершенствовать некоторые уже известные.

Цель и задачи исследования. Целью нашей работы явилось изучение нарушений функционального состояния печени при различных клинических формах псориаза и возможность их коррекции.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать активность органоспецифических ферментов печени глутаминоамидазы и уроганиназы, а также гамма-глутамил-трансферазы (γ -ГТ) в сыворотке крови больных псориазом и установить их зависимость от тяжести течения и клинических форм болезни.

2. Изучить терапевтическую эффективность сирепара при лечении больных псориазом с нарушением функции печени и влияние его на активность глутаминоамидазы и уроганиназы в сыворотке крови.

3. Изучить терапевтический эффект гепаринотерапии псориаза и влияние его на активность глутаминоамидазы и уроганиназы в сыворотке крови больных.

Научная новизна. Новизна проведенного исследования заключается в том, что с помощью глутаминоамидазного, уроганиназного и гамма-глутамил-трансферазного тестов изучено функциональное состояние печени при различных клинических формах псориаза. При этом установлено, что при псориазе с экссудативными проявлениями глутаминоамидазная активность в сыворотке крови выявляется в 2,2 раза, а уроганиназная - в 1,4 раза чаще, чем при обычной форме болезни. Уровень активности ферментов был, соответственно, в 1,6 и в 1,4 раза выше, чем при обычном псориазе.

Произведено сравнение клинических особенностей псориаза-

за и показателей состояния печени у больных, злоупотребляющих спиртными напитками и не употребляющих их. При этом установлено значительноеотягочающее влияние алкоголя на течение дерматоза. У алкоголиков и больных, злоупотребляющих спиртными напитками, болезнь протекает с частыми обострениями, с трудом поддается проводимой терапии. Несмотря на длительное лечение в стационаре, клиническое выздоровление в большинстве случаев не достигается, течение болезни приобретает внесезонный характер, у всех таких больных отмечается интенсивный зуд кожи. Клинические проявления дерматоза нередко принимают тяжелое течение (эритродермия, поражение суставов, экссудативный характер сыпи). В сыворотке крови больных псориазом гистидаза и урокиназа обнаруживаются в 2 раза чаще, чем у больных, не употребляющих спиртные напитки. Уровень активности гистидазы в 2,7 раза, а урокиназы - в 2 раза больше, чем у лиц, не употребляющих алкоголь. Предложен метод комплексного лечения псориаза сирепаром. Особенно эффективно и необходимо применение сирепара тем больным, у которых обнаруживаются признаки поражения печени, в частности, алкогольного происхождения.

Разработана новая комплексная методика гепаринотерапии псориаза. При этом оказалось, что назначение гепарина наиболее эффективно у больных пожилого возраста, а также при склонности кожного процесса к эритродермии. При исследовании активности урокиназы в процессе лечения гепарином установлено положительное влияние препарата на нарушенное функциональное состояние печени больных.

Одновременное исследование активности гистидазы, урокиназы и гамма-глутамил-трансферазы в сыворотке крови позволило установить, что у больных псориазом наиболее достоверным показателем нарушения функции печени является обнаружение в крови урокиназной активности (фермент выявлен у 57,9% больных). Гистидазный тест по частоте выявления приближается к урокиназному (фермент обнаружен у 46,8% больных). Повышение активности γ -ГТ более нормальной установлено у 1/4 обследованных. Сопоставление особенностей течения псориаза и активности урокиназы в сыворотке крови больных обнаружило коррелятивную связь между этим тестом и

тяжесть течения дерматоза.

Практическая значимость. Разработан и внедрен в практику комплексный метод лечения больных псориазом с поражением печени, в частности, алкогольным, с применением сирепара.

Разработана и внедрена в практику методика комплексного лечения псориаза с применением гепарина. Показано, что гепарин с успехом можно использовать в лечении больных пожилого возраста, а также при наличии других заболеваний, препятствующих назначению пирогенов. Эффективна гепаринотерапия при склонности псориаза к эритродермии.

Установлено отягощающее влияние алкоголя на течение псориаза, что должно использоваться при назначении целенаправленной терапии больным, злоупотребляющим спиртными напитками.

Тот факт, что у больных псориазом с экссудативным компонентом в сыворотке крови часто выявляются гистидаза и урокангиназа, позволяет в комплексном лечении таких лиц рекомендовать назначение сирепара.

Рекомендуется использовать исследование активности урокангиназы в сыворотке крови в качестве дополнительного теста для объективной оценки тяжести псориаза.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены:

1. На расширенном Пленуме правления республиканского научного общества дермато-венерологов БССР, Минск, 1977 г.
2. На II Белорусской республиканской научной конференции молодых ученых и специалистов "Адаптационные и компенсаторные механизмы в биологии и медицине", Гродно, 1977 г.
3. На заседании Гродненского областного отделения Белорусского научного общества дермато-венерологов, Гродно, 1977 г.
4. На IX научной конференции Гродненского медицинского института "Биологически активные вещества и изучение механизма их действия (полисахариды, витамины, гормоны, препараты анаболического действия)", Гродно, 1978 г.

5. На заседании Гродненского отделения Всесоюзного научного биохимического общества, Гродно, 1981 г.

6. На научной конференции кафедры кожных и венерических болезней II МОЛДМИ им. Н.И.Пирогова, Москва, 1981 г.

7. На I республиканском съезде дермато-венерологов БССР, Минск, 1982 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, имеется 2 рационализаторских предложения.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методов исследований, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и указателя литературы, включающего 232 отечественных и 76 иностранных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Клиническая характеристика больных и методы исследований.

Под наблюдением находилось 305 больных псориазом: 254 мужчины и 51 женщина. Из них 242 больных (79,4%) были в возрасте от 21 до 50 лет. Давность заболевания у 266 больных (87,3%) не превышала 20 лет. У 210 больных (68,9%) первые проявления дерматоза возникли в возрасте от 16 до 35 лет. Прогрессирующая стадия установлена у 245 человек (80,3%), у остальных 60 человек (19,7%) - стационарная. Почти у всех больных наблюдался распространенный кожный процесс; ограниченные высыпания отмечены у 4 человек. У большей части больных (214 человек, 70,2%) обострения возникали в осенне-зимний период, у 23 (7,5%) - в весенне-летний, на внесезонное течение дерматоза указывали 68 человек (22,3%). У 75 больных (24,6%) псориаз был семейным.

Наиболее часто наблюдалась обычная форма болезни (217 человек, 71,1%). Псориаз с экссудативным компонентом имелся у 49 больных (16,1%). Артропатическая разновидность дерматоза установлена у 21 больного (6,9%). Эритродермия отмечена у 18 человек (5,9%).

Большая часть больных (268 человек, 87,9%) жаловались

на зуд кожи. Особенно тягостным чувство зуда было при явлениях эритродермии, в несколько меньшей степени - у больных с экссудативным псориазом. Интенсивный зуд отмечался у больных, злоупотребляющих алкоголем.

У 203 больных (66,6%) начало, равно как и последующие приступы, возникали без видимых причин. Однако 102 больных (33,4%) в качестве провоцирующих причин отмечали некоторые внешние воздействия (простудные заболевания, психотравмы, алкогольное опьянение, чрезмерная инсоляция), а также заболевания внутренних органов.

Другие заболевания имелись у 118 больных (38,7%). Наиболее часто диагностировалось поражение сердечно-сосудистой системы и патология ЛОР-органов. Сочетание псориаза с другими дерматозами наблюдалось лишь у 13 человек (4,3%): пиодермиты - у 5, витилиго - у 3, микозы стоп - у 2, аллергические дерматозы - у 2, поздняя кожная порфирия - у 1 больного.

При подозрении на заболевание внутренних органов, в частности, печени, производились консультации терапевта и других специалистов. При этом у 29 больных (9,5%) были выявлены признаки, указывающие на поражение печени: боли или чувство тяжести в правом подреберье, усиливающиеся после употребления спиртных напитков, жирной и острой пищи, диспептические расстройства, иногда желтушность склер. Среди них у 11 человек (3,6%) был установлен диагноз заболевания печени или желчевыводящих путей, у 7 (2,3%) - хронический алкоголизм, у 2 (0,6%) - ревматизм, у 10 человек сопутствующие заболевания не были диагностированы, однако выяснилось, что эти больные злоупотребляли спиртными напитками.

У всех больных производились клинико-лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические исследования крови с определением общего содержания белка и его фракций, лецитина и холестерина, глюкозы, С-реактивного белка, сиаловой пробы, концентрации ионов калия, натрия, кальция и хлора.

Для изучения функционального состояния печени исследовали уровень билирубина, а также пробу Вельтмана, тимоловую,

формоловую, кадмиевую и сулемовую пробы. Результаты исследования белковых осадочных проб свидетельствуют об имеющихся у ряда больных псориазом сравнительно грубых нарушениях функции печени. Следует отметить, что наиболее информативной из осадочных проб была тимоловая.

С целью более точного изучения функционального состояния печени при псориазе исследовалась активность органоспецифических ферментов гистидазы и уроканиназы, а также гамма-глутамил-трансферазы (γ -ГТ) в сыворотке крови. Активность гистидазы и уроканиназы определялась спектрофотометрическим методом Н. Табоу и А. Мехлер (1955) в модификации В.А. Буробина (1967). Активность γ -ГТ определялась по методу, описанному в инструкции, прилагаемой к набору реактивов "Mono-test γ -GT new" фирмы "Boehringer Mannheim".

В качестве группы сравнения обследовали 30 здоровых доноров в возрасте от 18 до 46 лет (15 мужчин и 15 женщин). При составлении группы сравнения отбирали лиц без болезней печени в прошлом, не употребляющих спиртные напитки вообще или употребляющих крайне редко и в незначительном количестве. При обследовании ни у одного донора гистидазная и уроканиназная активность в сыворотке крови не определялась, что соответствует норме для здоровых людей по применявшейся методике. Активность γ -ГТ в сыворотке крови в среднем равнялась $7,72 \pm 0,78$ ед/литр, то есть также была в пределах нормы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование активности гистидазы и уроканиназы производилось у 235 больных псориазом, γ -ГТ - у 39 больных. Результаты исследований показали, что нарушение функции печени у больных псориазом встречается значительно чаще, чем это определяется широко применяемыми в практике белковыми осадочными реакциями. Так гистидазная активность была установлена в крови у 46,8% больных, уроканиназная - у 57,9% и равнялась соответственно $0,75 \pm 0,07$ ед. и $1,62 \pm 0,09$ ед. Повышение активности γ -ГТ установлено у 1/4 больных псориазом и равнялось $20,74 \pm 1,83$ ед/литр, что достоверно выше

нормальных показателей.

Активность гистидазы в крови не зависела от пола больных, в то время как активность урокаминазы у мужчин была выше, чем у женщин (соответственно $1,71 \pm 0,09$ ед. и $1,20 \pm 0,18$ ед.). Активность обоих ферментов соответствовала остроте и распространенности кожного процесса. Так, в прогрессирующей стадии болезни гистидаза выявлялась у 51,4% больных ($0,81 \pm 0,11$ ед.), урокаминаза - у 75,3% больных ($1,75 \pm 0,10$ ед.). В стационарной стадии ферменты обнаруживались реже (соответственно у 33,3% и у 70,2% больных) и активность их была меньшей: гистидазная - $0,59 \pm 0,12$ ед., урокаминазная - $1,20 \pm 0,15$ ед.

При внесезонном течении псориаза активность ферментов была выше, чем при осенне-зимнем ($P < 0,02$) или весенне-летнем.

Активность γ -ГТ выявлялась обычно у тех же больных, что и гистидаза и урокаминаза, однако значительно реже. Это свидетельствует о меньшей чувствительности γ -глутамил-трансферазного теста в диагностике поражения печени при псориазе. Так, повышение активности γ -ГТ выше нормальной установлено только у 1/4 больных псориазом.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

Исследование активности ферментов в группе больных обычным псориазом, состоящей из 170 человек, показало, что гистидаза выявлялась у 60 человек ($0,57 \pm 0,07$ ед.), урокаминаза - у 111 человек ($1,43 \pm 0,10$ ед.). Активность γ -ГТ изучалась в крови у 18 больных обычным псориазом. Повышение активности фермента выше нормы установлено у 1 больного. Средняя же активность γ -ГТ ($14,10 \pm 1,70$ ед./литр) была в нормальных пределах.

Органоспецифические ферменты печени изучались у 31 больного псориазом с экссудативными проявлениями. Гистидазная активность в крови выявлена у 24 больных ($0,96 \pm 0,13$ ед.), урокаминазная - у 29 больных ($1,96 \pm 0,21$ ед.). Показатели активности достоверно ($P < 0,05$) выше, чем в группе

больных обычным псориазом. Активность γ -ГТ исследовалась в крови у 8 больных псориазом с экссудативным компонентом. Хотя средняя активность фермента ($21,00 \pm 5,02$ ед./литр) была в пределах нормы, однако у 3 больных показатели превышали нормальные.

Таким образом, настоящее исследование показало, что у больных псориазом с экссудативными проявлениями нарушение функции печени наблюдается чаще и выражено больше, чем при обычной форме дерматоза. По нашему мнению этот факт в какой-то степени объясняет своеобразие клинических проявлений и течения псориаза с экссудативными проявлениями.

Нами обследовано также 18 больных псориазом с вовлечением суставов. У 10 из них отмечались артралгии, у 5 имелась синовиальная форма поражения суставов. Синовиально-костная форма со стойкой деформацией суставов наблюдалась у 3 больных, причем у одного из них - с резко выраженными явлениями анкилоза. Гистидазная активность выявлена в крови у 13 больных ($1,27 \pm 0,29$ ед.), урокиназная - у всех 18 больных ($2,28 \pm 0,27$ ед.). Активность обоих ферментов у больных артропатическим псориазом была достоверно ($P < 0,01$) выше, чем при обычном псориазе без поражения суставов. Полученные данные свидетельствуют о заметных нарушениях функции печени у больных псориазом с поражением суставов, значительно больших, чем при обычном течении болезни.

Нами изучалась активность гистидазы и урокиназазы в сыворотке крови у 16 больных псориазом с явлениями эритродермии. Один из больных жаловался на боли в крупных суставах конечностей.

Гистидазная активность в крови имелась у 13 человек ($1,83 \pm 0,34$ ед.), урокиназная - у всех 16 больных ($2,56 \pm 0,23$ ед.). Эти показатели достоверно превышали активность ферментов при обычном псориазе (соответственно $P < 0,001$ и $P < 0,01$). Результаты исследования указывают на значительное повреждение печени при псориапатической эритродермии, более выраженное, чем при всех других формах дерматоза.

В процессе исследований был проведен сравнительный

анализ особенностей течения дерматоза у больных с нормальными показателями состояния печени и при ее повреждении. В качестве критерия функционального состояния печени служил наиболее чувствительный уроганиназный тест. Из 235 больных псориазом уроганиназная активность в периферической крови не выявлялась у 99 человек (42,1%). В этой группе диагностировались лишь обычная форма болезни (96 человек) и псориаз с экссудативными явлениями (3 человека). Рецидивы в прошлом отмечались 1 раз в 1,5-2 года и реже. В период обследования больные находились в стационаре в среднем $30,2 \pm 1,0$ койко-дня.

Во второй же группе (136 человек; 57,0% всех обследованных) в сыворотке крови обнаруживалась уроганиназная активность (от 0,1 ед. до 6,9 ед.; в среднем - $1,62 \pm 0,09$ ед.). Патологический кожный процесс у этих лиц протекал значительно тяжелее, чем в первой группе. Так обычный псориаз был установлен у 74 больных, экссудативная разновидность дерматоза - у 28, поражение суставов - у 18, эритродермия - у 16. Кожный процесс в этой группе протекал торпидно, с трудом поддаваясь проводимому лечению. Рецидивы наблюдались чаще (2 и более раз в течение года); в период обследования больные находились в стационаре $37,1 \pm 0,9$ койко-дня ($P < 0,01$).

Результаты исследования подтверждают существенное значение поражения печени в развитии псориаза. У больных с поражением печени дерматоз протекает тяжелее, чем у лиц со здоровой печенью. Установление коррелятивной связи между тяжестью течения псориаза и результатами уроганиназной пробы позволяет использовать это исследование в качестве дополнительного теста для объективной оценки тяжести болезни.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ТЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, ЗЛУОПOTРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ

В процессе клинических наблюдений мы обратили внимание на роль алкоголя в развитии псориаза. Имеющиеся в литературе данные по этому вопросу противоречивы (Р.Ф.Федоровская, 1969; Н.А.Торсуев и соавт., 1978; В.М.Клишис, 1980; C. Huziez et al., 1976; E. Grumet, 1974).

Нами исследовано и проанализировано течение кожного процесса у 33 больных псориазом (мужчин - 32, женщин - 1), хронически злоупотребляющих спиртными напитками, причем 7 из них состояли на учете по поводу хронического алкоголизма. Обычная форма дерматоза установлена у 22 больных, псориаз с экссудативными явлениями - у 6, эритродермия - у 5, поражение суставов - у 1 больного. Прогрессирующая стадия имела у 23 человек, стационарная - у 10. У подавляющего большинства больных кожный процесс обычно протекал с частыми обострениями (до 3 и более в течение года). У 12 человек заболевание трудно поддавалось проводимой терапии. Многие больные отмечали, что связь обострений болезни с определенным временем года утрачивалась, когда они начали злоупотреблять спиртными напитками.

Гистидазная активность в сыворотке крови выявлена в этой группе у 28 больных ($2,21 \pm 0,28$ ед.), уроганиназная - у всех 33 больных ($3,49 \pm 0,17$ ед.).

С целью сравнения обследовано 50 больных псориазом (35 мужчин и 15 женщин), употребляющих алкоголь редко или не употребляющих вообще. Возраст больных от 18 до 58 лет. Обычная форма болезни диагностирована у 47 человек, псориаз с экссудативными проявлениями - у 2, поражение суставов - у 1. Прогрессирующая стадия установлена у 37 больных, стационарная - у 13. Активность гистидазы и уроганиназы в крови этих больных обнаруживалась реже (соответственно у 20 и у 26 человек) и показатели ее были достоверно ниже, чем у лиц, злоупотребляющих алкоголем (соответственно $0,82 \pm 0,18$ ед. и $1,72 \pm 0,25$ ед.; $P < 0,001$). Активность γ -ГТ исследовалась у 10 больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем. При этом оказалось, что у 5 из них активность фермента превышала норму. Среднее значение активности γ -ГТ равнялось $29,96 \pm 4,10$ ед./литр, что достоверно ($P < 0,05$) больше активности фермента у всех 39 больных, обследованных этим тестом. Алкоголь, оказывая токсическое действие на печень, тем самым отягощает течение псориазического процесса.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

По методам лечения все больные были разделены на 3 группы. В основной группе, состоящей из 149 больных, проводилось комплексное лечение средствами, обычно применяемыми в практике (витамины, пирогенал, у некоторых больных по показаниям - производные пирозолона, глюкокортикоиды). 2-3 раза в неделю больные получали общие ванны или душ, в стационарной стадии назначалось общее УФ-облучение. Местно применялись редуцирующие мази. В этой группе прогрессирующая стадия установлена у 113 больных, стационарная - у 36. Обычная форма болезни имелась у 103 больных, псориаз с экссудативными проявлениями - у 22, артропатический - у 15, эритродермия - у 9. У 4 человек поражение кожи было ограниченным.

В результате лечения клиническое выздоровление достигнуто у 28 больных, значительное улучшение - у 74, улучшение - у 47. Среднее пребывание в стационаре - $42,4 \pm 1,0$ койко-дня. Длительность ремиссии равнялась $10,9 \pm 2,7$ месяца.

Основываясь на данных литературы, а также на результатах наших исследований, было решено испытать в лечении псориаза метод, специально направленный на улучшение нарушенного функционального состояния печени больных. С этой целью использовали гидролизат печени с и р е п а р. Препарат применяли в лечении 60 больных псориазом. При составлении группы обычно подбирались больные с поражением печени (преимущественно алкогольным), выявленным с помощью уроканиназного теста, а также по клинико-anamнестическим данным. У 24 больных распространенным псориазом в прогрессирующей (19) и стационарной (5) стадиях болезни сирепар назначали без другой общей терапии и УФ. В этой группе обычный псориаз имелся у 15 человек, псориаз с экссудативными проявлениями - у 9, причем у 2 из них были явления эритродермии. Сирепар вводили внутримышечно ежедневно по 2 мл. На курс - 60-80 мл.

Во второй группе, состоящей из 36 больных распростра-

ненным псориазом в прогрессирующей (33) и стационарной (3) стадиях болезни сирепар назначали в комплексе с витаминами А, В₁, В₆, аутогемотерапией, либо экстрактом алоэ, тиосульфатом натрия, седативными и антигистаминными средствами, общим УФО. Все больные получали диету № 5, общие ванны или душ, редуцирующие мази. В этой группе обычная форма болезни установлена у 21 больного, псориаз с экссудативным компонентом - у 12, артропатический - у 1, эритродермия - у 2.

У всех больных при лечении сирепаром достигнут положительный клинический эффект. Из 60 больных клиническое выздоровление отмечено у 35 и значительное улучшение - у 25 человек. Пребывание в стационаре составило $32,5 \pm 1,8$ койко-дня. В первой группе (24 человека) выздоровление констатировано у 9 человек, значительное улучшение - у 15. Стационарное лечение длилось $34,3 \pm 2,1$ койко-дня. Во второй группе (36 человек) выздоровление наблюдалось у 26 больных, значительное улучшение - у 10. Длительность стационарного лечения - $30,9 \pm 1,6$ койко-дня.

Эффективность сирепара сравнивали с результатами лечения контрольной группы, состоящей из 16 больных в прогрессирующей (11) и стационарной (5) стадиях болезни. У 15 из них имелся обычный псориаз, у 1 - артропатический. В лечении больных группы сравнения использовали комплекс средств, улучшающих функцию печени: липотропные (липокаин или метионин), желчегонные (аллохол, холосас) в сочетании с витамином В₁₂ и диетой № 5.

В результате клиническое выздоровление наблюдалось у 2 больных, значительное улучшение - у 9, улучшение - у 5. Пребывание больных в стационаре длилось $37,4 \pm 2,4$ койко-дня.

Функциональное состояние печени по гистидазному и уроганиазному тестам исследовалось в группе сравнения и у больных, леченных только сирепаром. До лечения гистидазная активность в контрольной группе установлена у 9 человек ($1,20 \pm 0,30$ ед.), уроганиазная - у 14 человек ($2,14 \pm 0,37$ ед.). После лечения, соответственно, у 7 человек ($0,78 \pm 0,26$ ед.; $P > 0,05$) и у 11 человек ($1,44 \pm 0,31$ ед.; $P > 0,05$). Как видно из приводимых данных уменьшение активности ферментов

оказалось недостоверным.

Другие результаты дало применение сирепара. Гистидазная активность в крови до назначения сирепара была выявлена у 19 человек ($1,18 \pm 0,19$ ед.), урокиназная - у 23 человек ($3,10 \pm 0,20$ ед.). После лечения активность ферментов установлена, соответственно, у 9 человек ($0,22 \pm 0,09$ ед.; $P < 0,001$) и у 11 человек ($0,39 \pm 0,11$ ед., $P < 0,001$). Результаты исследования показали, что комплекс средств, применяемых в группе сравнения, оказывает недостаточное терапевтическое действие на патологический кожный процесс и на печень больных. Назначение сирепара, особенно в комплексе с другими средствами, оказалось наиболее эффективным при лечении больных псориазом с поражением печени, в частности, алкогольным.

В третьей группе (55 больных распространенным псориазом) в лечении применялся гепарин. При этом 21 больного лечили только гепарином без другой общей терапии и УФО. В этой группе обычный псориаз установлен у 15 человек, псориаз с экссудативным характером сыпи - у 1, артропатический - у 2, эритродермия - у 3. Прогрессирующая стадия имела у 18 человек, стационарная - у 3. Препарат вводили подкожно через день, начиная с 2500 ME. Разовую дозу постепенно (обычно прибавляя по 1250 ME) повышали до 12000-15000 ME. Курс лечения состоял из 10-15 инъекций. Все больные получали общие ванны или душ, местно назначались редуцирующие мази.

У других больных (34 человека) гепарин назначали в комплексе с витаминами, тиосульфатом натрия, седативными и антигистаминными средствами, общим УФО. Прогрессирующая стадия отмечалась у 32 больных, стационарная - у 2. Обычная форма дерматоза диагностирована у 26 человек, псориаз с экссудативным компонентом - у 6, эритродермия с болезненностью суставов конечностей - у 1. Также у 1 больного имелся псориапатический артрит.

В результате лечения у всех больных достигнут положительный терапевтический эффект. Так, из 55 больных клиническое выздоровление наблюдалось у 28, значительное улучшение

ние - у 21, улучшение - у 6 человек. Пребывание в стационаре равнялось $34,8 \pm 1,9$ койко-дня. В первой группе (21 больной), получавшей только гепарин, клиническое выздоровление отмечено у 5, значительное улучшение - у 10, улучшение - у 6. Стационарное лечение длилось $36,9 \pm 2,3$ койко-дня. Во второй группе (34 человека) применение гепарина в комплексе с другими препаратами дало лучшие результаты. Так, клиническое выздоровление констатировано у 23 больных, значительное улучшение - у 11. Пребывание в стационаре - $29,3 \pm 1,5$ койко-дня. Важно отметить, что препарат оказался эффективным у больных с склонностью патологического кожного процесса к эритродермии. С успехом применялся гепарин в лечении больных пожилого возраста, в тех случаях, когда был противопоказан пирогенал.

У больных, леченных только гепарином, изучалась активность гистидазы и урокиназазы. До лечения гистидазная активность в крови была установлена у 11 больных ($1,04 \pm 0,29$ ед.), урокиназная - у 17 больных ($1,78 \pm 0,40$ ед.). После лечения гистидаза обнаруживалась у 8 больных ($0,64 \pm 0,18$ ед.; $P > 0,05$), урокиназа - у 11 больных ($0,84 \pm 0,26$ ед.; $P < 0,05$). Достоверное уменьшение активности урокиназазы свидетельствует об улучшении функциональной способности печени под влиянием гепаринотерапии. Это подтверждает результаты экспериментальных исследований Н.А.Бродягина и соавт. (1970) и З.Т.Самойловой и соавт. (1980), а также данные, полученные В.Г.Патюк и соавт. (1977) при лечении гепарином болезни Боткина.

Эффективность гепаринотерапии сравнивали с результатами лечения другим препаратом полисахаридной природы - пирогеналом. Пирогенал назначался 25 больным распространенным псориазом в прогрессирующей (19) и стационарной (6) стадиях болезни. Препарат вводили в мышцу через день, начиная с 50 МПД с постепенным повышением разовой дозы до 500-700 МПД. На курс - 10-15 инъекций. Другие виды общей терапии и УФО не применялись. В результате полное разрешение сыпи наблюдалось у 12 больных, значительное улучшение - у 7, улучшение - у 6. Длительность стационарного лечения - $36,2 \pm 2,5$

койко-дня. Из 25 больных гистидазная активность до лечения обнаружена у 14 человек ($1,27 \pm 0,32$ ед.), уроканиназная - у 20 человек ($3,69 \pm 0,58$ ед.). После лечения пирогеналом гистидаза была выявлена в крови у 9 больных ($0,60 \pm 0,21$ ед.; $P 0,05$), уроканиназа - у 16 больных ($1,56 \pm 0,40$ ед.; $P 0,05$)

Как показало наше исследование, по терапевтической эффективности гепарин и пирогенал примерно равноценны. Комплексная же терапия псориаза с применением гепарина была значительно эффективнее обоих препаратов в отдельности. Это дает основание рекомендовать комплексное лечение псориаза с применением гепарина по предлагаемой методике в широкую практику, особенно в тех случаях, когда противопоказан пирогенал. Рекомендуется также назначать гепарин при склонности псориаза к эритродермии.

Отдаленные результаты прослежены у больных, леченных только сирепаром, гепарином и пирогеналом, а также после обычной комплексной терапии. Наиболее длительной ремиссия была после лечения сирепаром - $19,5 \pm 2,4$ месяца. После гепаринотерапии рецидивов не было в течение $12,1 \pm 1,7$ месяца, а после пирогенала - $12,8 \pm 2,0$ месяца. Ремиссия после применения сирепара была достоверно большей ($P 0,05$), чем при лечении гепарином, пирогеналом, а также при комплексной терапии обычными средствами ($10,9 \pm 2,7$ месяца). Следует отметить, что у ряда больных, выписавшихся после лечения сирепаром с улучшением, спустя несколько недель произошло полное разрешение кожной сыпи.

Таким образом, применение сирепара, особенно в комплексе с другими средствами, позволяет достигнуть при псориазе стойкого и выраженного клинического результата. Наиболее эффективно и необходимо назначение сирепара тем больным, у которых обнаруживаются признаки поражения печени алкогольного происхождения.

ВЫВОДЫ

1. Гистидазная активность обнаружена в сыворотке крови у 46,8% больных псориазом ($0,75 \pm 0,07$ ед.), уроканиназная - у 57,9% больных ($1,62 \pm 0,09$ ед.).

Активность гамма-глутамил-трансферазы в сыворотке крови больных псориазом ($20,74 \pm 1,83$ ед/литр) коррелирует с активностью гистидазы и уроканиназы. Однако этот тест менее чувствителен в диагностике поражений печени - повышение активности фермента более нормальной установлено только у 1/4 больных.

2. При разных клинических формах псориаза отмечается различная частота и степень поражения печени. При обычной форме дерматоза в сыворотке крови гистидаза выявлена у 35,3% больных ($0,57 \pm 0,07$ ед.), уроканиназа - у 65,3% больных ($1,43 \pm 1,10$ ед.). При обследовании 31 больного псориазом с экссудативными проявлениями гистидаза обнаружена у 24 человек ($0,96 \pm 0,13$ ед.; $P < 0,05$), уроканиназа - у 29 человек ($0,98 \pm 0,21$ ед.; $P < 0,05$). При исследовании 18 больных псориазом с поражением суставов гистидаза в периферической крови установлена у 13 человек ($1,27 \pm 0,29$ ед.; $P < 0,001$), уроканиназа - у всех 18 человек ($2,28 \pm 0,27$ ед.; $P < 0,01$). В процессе обследования 16 больных с псориазической эритродермией гистидаза была выявлена у 13 человек ($1,83 \pm 0,34$ ед.; $P < 0,001$), уроканиназа - у всех 16 человек ($2,56 \pm 0,23$ ед.; $P < 0,01$).

3. Лечение сирепаром 60 больных псориазом (внутримышечно по 2 мл ежедневно) позволило добиться клинического выздоровления у 35 и значительного улучшения у 25 человек.

Наиболее эффективно комплексное лечение с применением сирепара. Особенно необходимо назначение сирепара больным с признаками поражения печени алкогольного происхождения.

При лечении сирепаром происходит достоверное уменьшение активности гистидазы и уроканиназы в сыворотке крови больных.

4. Гепарин, вводимый под кожу через день, начиная с 2500 МЕ с постепенным повышением дозы до 12000-15000 МЕ, дает выраженный терапевтический эффект. Его применение у 55 больных псориазом позволило достигнуть клинического выздоровления у 28, значительного улучшения - у 21, улучшения - у 6 человек.

Наиболее эффективна комплексная терапия с применением гепарина. Целесообразно назначение гепарина больным пожилого возраста, а также при склонности псориаза к эритродермии.

Под влиянием гепаринотерапии происходит достоверное уменьшение активности гистадазы и урокиназазы в сыворотке крови больных.

5. Применение сирепара и гепарина позволило сократить сроки стационарного лечения (соответственно $32,5 \pm 1,8$ койко-дня и $34,8 \pm 1,9$ койко-дня) по сравнению с обычно назначаемой комплексной терапией ($42,4 \pm 1,2$ койко-дня). Наиболее стойкие результаты получены при лечении сирепаром. Так, ремиссия после лечения сирепаром без другой общей терапии и УФО равнялась $19,5 \pm 2,4$ месяца. Это достоверно больше, чем ремиссия после обычной комплексной терапии ($10,9 \pm 2,7$ месяца), а также гепарина без другой общей терапии и УФО ($12,1 \pm 1,7$ месяца).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод комплексной терапии с применением сирепара рекомендуется для широкого клинического использования в стационарных и амбулаторных условиях при лечении больных псориазом с алкогольным поражением печени.

2. Разработанный метод комплексной терапии с применением гепарина рекомендуется в широкую клиническую практику для стационарного и амбулаторного лечения больных псориазом пожилого возраста, при наличии противопоказаний к пирогеналу, а также при склонности псориазического процесса к эритродермии.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Предложенные методы лечения больных псориазом с применением сирепара и гепарина используются в лечебной практике дермато-венерологов Гродненского и Брестского облкожвендиспансеров; Лидского, Слонимского и Ошмянского межрайонных кожвендиспансеров Гродненской области.

ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная характеристика функционального состояния печени у больных вульгарным и экссудативным псориазом по активности урокиназазы в сыворотке крови.- В кн.: Акт. вопр. дерматол. и венерол., вып. 21, Минск, 1977, с.41-43.
2. Применение гепарина для лечения больных псориазом.- Вестник дерматол., 1978, №3, с.69-70.
3. Активность гамма-глутамил-трансферазы в сыворотке крови больных псориазом.- В кн.: Акт. вопр. дерматол. и венерол., вып. 22, Минск, 1978, с.67-68.
4. Влияние алкоголя на функциональное состояние печени и течение псориаза.- Вестник дерматол., 1979, №2, с.53-55.
5. Лечение псориаза сирепаром.- Вестник дерматол., 1979, №11, с.54-56.
6. Активность гистидазы и урокиназазы в сыворотке крови больных с артропатическим псориазом.- В кн.: VII Всесоюзн. съезд дермато-венерол.: Тезисы докл., ч.1. М., 1979, с.322-324.
7. Влияние пирогенала, гепарина и сирепара на патологический кожный процесс и функциональное состояние печени у больных псориазом.- В кн.: Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний: Материалы I съезда дерматол. и венерол. БССР. Минск, 1982, с.100-101.
8. Поражение печени при псориатической эритродермии.- Вестник дерматол., 1983, №2, с.66-67.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Метод применения гепарина в лечении больных псориазом.- Удостоверение на рацпредложение № 300 выдано БРИЗОм Гродненского мединститута 26/У-1977 г.
2. Лечение псориаза сирепаром.- Удостоверение на рацпредложение № 366 выдано БРИЗОм Гродненского мединститута 2/Х-1978 г.