

*На правах рукописи*

**Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн**

**РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С  
НА ФОНЕ РЕЦИДИВА ПСОРИАЗА**

**14.01.09 – инфекционные болезни**

**14.01.10 – кожные и венерические болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Нальчик – 2020**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор **Маржохова Мадина Юрьевна**

Доктор медицинских наук **Хайрутдинов Владислав Ринатович**

**Официальные оппоненты:**

**Сундуков Александр Вадимович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

**Мурашкин Николай Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте: [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Николаева Светлана Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации выявлена большой эпидемиологической и социально-экономической значимостью (Баранов А.В., Малеев В.В., 2009; Чуланов В.П., 2015).

Сегодня уже не вызывает сомнения, что гепатит С – инфекция всего организма. Общеизвестен тот факт, что вирусные гепатиты не ограничиваются поражением печени, а представляют собой системное заболевание, протекающее с развитием разных внепеченочных проявлений. При этом нередко именно поражения кожи выходят на первый план в клинической картине болезни (Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г., 2008). Это касается и такого распространенного воспалительного заболевания кожи, как псориаз, патогенез которого тесно связан с иммунным ответом организма (Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., 2018). В последние годы всесторонне изучаются коморбидные состояния у пациентов псориазом (Айвазян А.А., 2014; Хамаганова И.В. с соавт., 2015).

Некоторые исследователи рассматривают хроническую HCV инфекцию у больных псориазом в качестве сопутствующего заболевания, другие относят ее к одному из вероятных триггерных факторов при этом тяжелом поражении кожи (Cohen A.D., Weitzman D., Dreiherr J., 2010).

Так, как и кожа, и печень являются органами детоксикации, при их сочетанном поражении серьезно нарушается обмен веществ, возникает выраженная интоксикация. (Бутов Ю.С. с соавт., 2003; Enamandram M., Kimball A.V., 2013). Наличие у пациентов с вирусными поражениями печени такого тяжелого кожного заболевания как псориаз утяжеляет течение вирусных гепатитов и ухудшает их прогноз (Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Филимонкова Н.Н. и др., 2013).

Одним из звеньев патогенеза многих патологических состояний, сопровождающихся развитием воспаления, является развитие синдрома эндогенной интоксикации (Пак С.Г., Белая О.Ф., Малов В.А. и др., 2009). Именно от состояния органов детоксикации нередко зависит исход заболевания (Александрова И.В., Матвеев С.Б., Клычникова, Е.В., Рей С.И. с соавт., 2014; Мухутдинова Ф.И., 2015).

Низко- и среднемолекулярные белки (ВН и СММ), а также их белковая составляющая – олигопептиды (ОП) по современным представлениям являются маркерами синдрома эндогенной интоксикации (Малахова М.Я., 2000).

В развитии синдрома интоксикации важную роль играет активизация системы перекисного окисления липидов биологических мембран (ПОЛ). Вещества, накапливающиеся при этом также относятся к эндотоксинам и являются показателями эндотоксикоза (Топычканова Е.П., Филимонкова Е.П., Кохан М.М. и др., 2014).

Ключевым цитокином иммунной системы является фактор некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) (Ярилин Д.А., 2014).

ИЛ-10 подавляет синтез провоспалительных цитокинов Т-клетками и снижает активность макрофагов. Его действие противоположно действию основных цитокинов, в том числе и ФНО- $\alpha$  (Серик С.А. с соавт., 2012; Cohen A.D., Weitzman D., Dreiherr J., 2010). Недоступность, по различным причинам, современных схем противовирусной терапии увеличивает значимость применения в комплексной терапии ХГС средств патогенетического лечения больных, в том числе гепатопротекторов (Azimova S., 2014; Kim do Y., Ahn S.H., Han K.H., 2014).

Бициклोल – инновационный препарат для лечения хронических вирусных гепатитов, обладающий мощным гепатопротекторным и умеренным противовирусным эффектом. Можно ожидать, что данный препарат, восстанавливая функции печени, в том числе и ее детоксикационную функцию, будет благоприятно влиять и на течение псориаза, улучшая состояние кожи.

### **Степень разработанности темы исследования**

Современные зарубежные и отечественные исследователи уделяют большое значение изучению синдрома интоксикации, его патогенезу и звеньям при многих инфекционных и кожных заболеваниях. Однако, мы не нашли в доступной литературе исчерпывающих сведений о накоплении ВН и СММ и ОП, недоокисленных продуктов ПОЛ, а также нарушении цитокиновой регуляции иммунитета при хроническом вирусном гепатите С на фоне обострения псориаза, что обусловило цель нашего исследования.

### **Цель исследования**

Выявление особенностей развития синдрома интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне рецидива псориаза для совершенствования диагностики и лечения.

#### **Задачи исследования**

1. Определить концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче больных хроническим вирусным гепатитом С в разные периоды рецидива псориаза.

2. Изучить содержание малонового диальдегида и церулоплазмينا в плазме крови при хроническом вирусном гепатите С на фоне рецидива псориаза.

3. Исследовать уровень цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом.

4. Оценить диагностическую и прогностическую значимость изученных маркеров эндогенной интоксикации в течение псориаза у больных хроническим гепатитом С.

5. Разработать и научно обосновать метод комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом с применением гепатопротекторного антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Бициклोल.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые изучено содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов, цитокинов, а также состояние перекисного окисления липидов в нескольких биологических средах организма у больных хроническим вирусным гепатитом С в разные периоды рецидива псориаза.

Установлена связь между активацией процесса перекисного окисления липидов, дефицитом антиоксидантной защиты, повышением продукции макрофагами ФНО- $\alpha$  с накоплением эндотоксинов в организме больных хроническим гепатитом С на фоне псориаза.

Показана прогностическая значимость повышения интегрального индекса интоксикации в регрессирующей стадии рецидива как фактора риска для развития ранних рецидивов у больных ХГС и псориазом.

Разработан метод комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом с применением ге-

патопротекторного антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Бициклोल.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты исследования имеют высокую научную ценность как для науки, так и для практической деятельности. Выполненная работа способствует расширению познаний о роли и значении синдрома интоксикации при одновременном поражении печени и кожи у больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом. Получены новые сведения о накоплении токсических веществ и распределении их между биологическими жидкостями организма больных с сочетанным поражением печени и кожи при хроническом гепатите С и псориазе. Рассмотрены различные звенья патогенеза синдрома интоксикации у таких больных. Практическая ценность проведенного исследования заключается в рекомендованном алгоритме обследования больных хроническим гепатитом С и псориазом с расчетом интегрального индекса эндогенной интоксикации для прогнозирования возможных рецидивов и рекомендации включения в комплексную терапию больных ХГС на фоне псориаза препарата Бициклोल, обладающего иммуномодулирующим, гепатопротекторным и антиоксидантным действием в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение пребывания в стационаре и далее до 3-х месяцев в соответствии с рекомендациями к препарату.

### **Методология и методы исследования**

В исследование было включено 125 больных распространенным бляшечным псориазом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР с сентября 2016 г. по февраль 2019 г. У 58 больных псориазом имелся хронический вирусный гепатит С. Группу сравнения составили 35 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С без псориаза, лечившихся в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР, группу контроля – 25 здоровых доноров. Работа выполнена на базе кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом КБГУ, протокол № 5 от 11.12.2012 г., номер государственной регистрации темы: 01201364038.

Методы исследования включают эпидемиологические, клинические, биохимические и статистические исследования. Полученные результаты проанализированы, дано заключение, сформированы выводы и практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с хроническим гепатитом С на фоне рецидива псориаза происходит активация перекисного окисления липидов биологических мембран, наблюдается недостаточность антиоксидантной защиты, накопление веществ низкой и средней молекулярной массы, а также их белковой составляющей – олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче. Выраженность повышения концентрации малонового диальдегида, снижения содержания церулоплазмينا и повышения уровней фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С зависит от стадии рецидива псориаза и его степени тяжести.

2. Применение гепатопротекторного антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Бициклол в комплексной терапии способствует более быстрому снижению синдрома интоксикации у больных ХГС на фоне псориаза.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ актуальности и степени изученности проблемы, изучена имеющаяся литература по выбранной теме. Автор самостоятельно наблюдал больных, проводил забор исследуемого материала, анализировал и подвергал статистической обработке полученные результаты. Часть лабораторных исследований проводилась самим автором. На основе полученных данных автор самостоятельно обосновал и сформулировал выводы и практические рекомендации.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР и ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР, используются в учебном процессе на кафедрах медицинского факультета КБГУ при преподавании следующих тем: «Иммунитет», «Вирусные гепатиты», «Псориаз», «Гепатопротекторы в клинической практике».

## **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Высокая степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечена адекватным количеством обследованных больных, использованием современных апробированных методов исследования и общепринятых методов статистической обработки полученного материала.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены: на общем собрании кафедры инфекционных болезней (с курсом дерматовенерологии), заседаниях Кабардино-Балкарского отделения Российского общества дерматовенерологов и республиканского общества инфекционистов (Нальчик, 2016–2018 гг.); на X и XI Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2018–2019 гг.); XVIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 15–18 мая 2018 г.); XI и XII Научно-практических конференциях Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, 2018–2019 гг.); XVII Международной научно-практической конференции «Eurasia Science» (Москва, 2018 г.); LXVI Международной научно-практической конференции «Научная интеграция в интерпретации современного образовательного процесса третьего тысячелетия» (Казань, 2018 г.); Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Перспектива, 2019» (Приэльбрусье, 2019 г.).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.01.10 – кожные и венерические болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности «инфекционные болезни» и пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности «кожные и венерические болезни».



## **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и содержит: введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, включающий 168 отечественных и 65 иностранных авторов. Иллюстрации представлены 34 таблицами, 34 рисунками и 6 выписками из клинических наблюдений.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В обследование было включено 125 больных распространенным бляшечным псориазом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР с сентября 2016 г. по февраль 2019 г. У 58 больных на фоне псориаза имелся хронический вирусный гепатит С. Группу сравнения составили 35 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С без псориаза, лечившихся в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР, группу контроля – 25 здоровых доноров.

Критерии включения в исследование:

- предоставление пациентом подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст до 18 лет исключительно до 60 лет включительно;
- при наличии хронического вирусного гепатита С у больного имелась минимальная активность ХГС – увеличение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови <3-х максимально допустимых значений, фиброз печени 0–3 степени;
- наличие распространенного бляшечного псориаза, длительность заболевания составляет не менее 6 месяцев;
- отрицательный мочевой тест на беременность у женщин (тест не проводится у женщин, которые находятся в менопау-

зальном периоде, по крайней мере 2 года, или хирургически стерильные);

– пациенты, комплаентные к лечению и наблюдению.

Критерии не включения в исследование:

– возраст больных до 18 или старше 60 лет;

– стадии декомпенсации тяжелой соматической патологией у пациентов;

– наличие психических заболеваний;

– женщины в состоянии беременности или кормления ребенка;

– пациенты, которые находятся на противовирусной терапии по поводу ХГС.

Был использован индекс PASI (Psoriasis Area And Severity Index) для оценки клинической картины кожного процесса, тяжести течения и эффективности проведенного лечения при псориазе.

По гендерной принадлежности пациенты с псориазом (с ХГС и без него) распределились следующим образом: 76 (60,8 %) мужчин и 49 (39,2 %) женщин. Возраст от 18 до 60 лет (средний возраст –  $38 \pm 0,8$  лет). Оказалось, что псориазом чаще болеют в возрасте от 30 до 39 лет – 39,2 %. В возрастных группах младше 20 лет и от 50 до 60, заболевание встречалось реже.

В зависимости от длительности заболевания больные псориазом распределились следующим образом: 3,3 % страдали псориазом менее 1 года, у 15 % – длительность заболевания составила до 3 лет; у 25 % пациентов – до 5 лет; а более 5 лет – у 56,7 % больных. Более длительно страдают псориазом лица старших возрастных групп.

Длительность нахождения пациента в стационаре по поводу лечения рецидива псориаза составила в среднем 34,4 койко-дня.

Первичная локализация высыпаний у 58 больных (46,4 %) была на голове, у 37 (29,6%) – на верхних и нижних конечностях, у 30 (24 %) – на коже туловища.

У всех больных был диагностирован распространенный бляшечный псориаз с типичной мономорфной сыпью в виде розово-

красных папул и бляшек различных размеров и формы. Наиболее часто встречались точечные углубления на ногтевых пластинках – симптом «наперстка» – 59,8 %, онихолизис – 56,3 % и симптом «масляного пятна» – 46,4 %.

Рецидивы заболевания у 30,4 % обследованных больных псориазом регистрировались 1 раз в год, у 32 % – 2 раза в год, у 21,6 % – 3 раза в год и у 16 % – 4 раза в год.

Степень тяжести заболевания оценивалась с помощью индекса PASI: лёгкая степень наблюдалась у 15 больных (12,0 %), средняя степень – у 86 (68,8 %), тяжёлая – у 24 (19,2 %) пациентов.

В группе больных с тяжелым течением преобладали лица с наличием хронического гепатита С и псориаза, а легкое течение – у больных псориазом без ХГС.

У 64 % больных выявлены сопутствующие заболевания: заболевания органов дыхания, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, вне обострения.

У 58 обследованных больных псориазом был диагностирован сопутствующий хронический вирусный гепатит С. Диагноз был выставлен на основании обнаружения РНК вируса в крови методом полимеразной цепной реакции. У всех больных ХГС определялась средняя вирусная нагрузка, 1 в генотип у 33 (56,9 %), 3а – у 18 пациентов (31 %) и у 7 больных (12,1 %) – 2 генотип вируса гепатита С.

У всех наблюдаемых больных отмечался подъем уровня трансаминаз максимально до трех максимально допустимых значений показателя, при эластометрии определялась степень фиброза 0-3 степени.

У 36 больных (62 %) хронический вирусный гепатит С предшествовал появлению псориаза, у остальных пациентов диагноз хронического вирусного гепатита С был выставлен после постановки диагноза «псориаз».

Всем больным проводилась базисная комплексная терапия, предусматривающая применение местных и системных препаратов. В качестве местных препаратов всем больным были

назначены мази и кремы, содержащие глюкокортикостероиды, аналоги витамина D, нефть нафталанскую и др. Системная терапия включала в себя применение гепатопротекторов, антигистаминных, дезинтоксикационных препаратов, десенсибилизирующих средств.

Части больных ХГС и псоиразом назначался антиоксидантный, гепатопротекторный препарат Бицикллол, обладающий антиоксидантным и гепатопротекторным действием в составе комбинированной терапии.

Группа сравнения – пациенты с хроническим вирусным гепатитом С, подбирались в соответствии с опытной группой (больные ХГС на фоне рецидива псориаза и больные псоиразом) по возрасту и полу. Мужчин было 21 (60 %), женщин – 14 (40 %) в возрасте от 20 до 58 лет (в среднем  $37 \pm 1,6$  лет).

У 26 больных ХГС был диагностирован впервые, у 9 больных – 2–3 года назад, и они были госпитализированы планоно. У всех больных была минимальная активность (АЛТ и АСТ соответствовали от 1 до 3 норм), имелась степень фиброза F0-3. Других отклонений биохимических показателей не было. Состояние больных было оценено, как среднетяжелое. Средний койко-день составлял 16 дней. Больные получали симптоматическую и общеукрепляющую терапию и были выписаны с улучшением субъективного состояния с рекомендацией наблюдения у инфекциониста и постановкой на очередь по республиканской программе для проведения противовирусной терапии.

В работе использовались методы исследования, представленные в табл. 1.

Больные были обследованы в трех периодах заболеваний. Больные ХГС – при поступлении в стационар, в период угасания клинических симптомов (6-8 день пребывания в стационаре) и перед выпиской. Больные псоиразом – в прогрессирующей, стационарной и регрессирующей стадии рецидива.

Таблица 1

## Направления, методы и объем исследований

	Направления исследования	Методы исследования	Объем работы (кол. б-х/кол-во иссл-й)/здоровые
1		Анкетирование и заполнение опросника	160 чел.
2	Клинико-лабораторные исследования	Комплексное обследование больных в динамике	160 чел.
3	Показатели синдрома интоксикации	Определение содержания ВН и СММ в биологических жидкостях организма по методу М.Я. Малаховой (1995) в модификации О.Л. Гребневой с соавт. (2006)	128/384/25
		Определение уровня олигопептидов в биологических жидкостях организма по методу Лоури (Lowry O.N. et all., 1951)	128/384/25
		Вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3 и интегрального индекса эндогенной интоксикации	87/261/25
4	Состояние системы перекисного окисления липидов биологических мембран	Определение уровня малонового диальдегида (ТБК – активных продуктов) в сыворотке крови по методу Ushiyama M. (1978)	56/168/25
		Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови методом Равина (1956)	56/168/25
5	Состояние показателей цитокиновой системы	Определение фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )	42/126/20
		Определение интерлейкина-10 (ИЛ-10)	42/126/20
6	Статистическая обработка материала	Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Определяли процентное выражение ряда данных, среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона. В качестве уровня статистической значимости было принято $p < 0,05$ .	Все показатели

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач уровень ВН и СММ и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче определяли у 35 больных хроническим вирусным гепатитом С без псориаза и у 93 пациентов псориазом в различных периодах рецидива, при этом у 48 из них псориаз протекал на фоне хронического вирусного гепатита С.

В группе больных ХГС без псориаза наблюдалось повышение уровня ВН и СММ при поступлении в стационар во всех средах организма: в плазме крови (12,1 усл.ед.  $\pm$  0,33;  $P < 0,001$ ), эритроцитах (23,4 усл.ед.  $\pm$  0,51;  $P < 0,001$ ) и моче (42,3 усл.ед.  $\pm$  0,55;  $P < 0,001$ ). В результате проведения лечебных мероприятий на 6–7 день пребывания в стационаре происходило снижение изученных показателей с возвращением к норме в периоде ранней реконвалесценции во всех исследованных жидкостях.

В группе больных концентрация ВН и СММ в плазме крови, эритроцитах и моче у всех больных псориазом не зависимо от наличия ХГС была максимально повышена по отношению к здоровым в прогрессирующей стадии рецидива (при поступлении в стационар) у подавляющего большинства больных во всех исследованных жидкостях организма. Так, в плазме крови уровень ВН и СММ в среднем был 14,3 усл.ед. $\pm$ 0,35;  $P < 0,001$ , в эритроцитах – 25,3 усл.ед. $\pm$ 1,2;  $P < 0,001$  и 58,1 усл.ед. $\pm$ 1,43;  $P < 0,001$  – в моче. Более выраженные изменения изучаемых показателей были в группе больных псориазом при сочетании его с ХГС (табл. 2).

В стационарной стадии рецидива псориаза уровень ВН и СММ статистически значимо снижался относительно предыдущего периода в среднем у всех больных в плазме крови, эритроцитах и моче, но оставался выше, чем показатели у здоровых (в плазме крови уровень ВН и СММ в среднем был 12,1 усл.ед. $\pm$ 0,2,  $P < 0,001$ , в эритроцитах – 22,1 усл.ед. $\pm$ 1,1;  $P < 0,001$  и 51,4 усл.ед. $\pm$ 1,2;  $P < 0,001$  – в моче).

Перед выпиской из стационара наблюдалось дальнейшее снижение уровня изученных показателей с возвращением к нормальным значениям в эритроцитах (19,5 усл.ед.  $\pm$  1,5;  $P > 0,05$ ), а в плазме крови (11,2 усл.ед. $\pm$ 0,17,  $P < 0,001$ ) и моче (36,3 усл.ед. $\pm$ 1,3;  $P < 0,001$ ) в среднем оставался выше показателя у здоровых. Выявленная динамика была более выражена в группе больных с сопутствующим ХГС (табл. 2).

Таблица 2

Уровень ВН и СММ в биологических жидкостях организма  
у больных псориазом в зависимости  
от стадии рецидива и наличия ХГС (усл.ед.)

Группа обследованных	Период исследования	Кол-во (n)	Исследуемая среда		
			Плазма крови (M±m)	Эритроциты (M±m)	Моча (M±m)
Контроль		25	9,4±0,21	18,8±0,30	30,1±0,41
Больные псориазом +ХГС	I	48	16,2±0,4 P<0,001 P2<0,001	26,1±1,1 P<0,001 P2<0,001	63,4±1,6 P<0,001 P2<0,001
	II	48	14,4±0,32 P<0,001 P1<0,001 P2<0,01	22,3±1,18 P<0,001 P1<0,001 P2>0,05	52,3±1,7 P<0,001 P1<0,001 P2>0,05
	III	48	12,3±0,38 P<0,001 P1<0,001 P2<0,001	20,2±1,19 P<0,01 P1<0,001 P2>0,05	42,4±1,5 P<0,001 P1<0,001 P2<0,001
Больные псориазом	I	45	13,8±0,3 P<0,001	24,2±1,2 P<0,001	52,2±1,4 P<0,001
	II	45	12,9±0,37 P<0,001 P1>0,05	22,1±0,93 P<0,001 P1<0,001	50,7±1,6 P<0,001 P1<0,05
	III	45	10,2±0,41 P<0,01 P1<0,001	19,1±1,3 P>0,05 P1<0,05	30,7±1,35 P>0,05 P1<0,001

Примечание: здесь и в других таблицах периоды исследования соответствуют: у больных ХГС – I – при поступлении в стационар, II – угасанию клинических симптомов, III – ранней реконвалесценции; у больных псориазом: I – прогрессирующей стадии рецидива псориаза, II – стационарной стадии рецидива и III – регрессирующей стадии псориаза; P – достоверность различий по отношению к здоровым; P1 – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; P2 – по отношению к показателям у больных псориазом без ХГС

Более выраженные изменения уровня ВН и СММ у больных ХГС на фоне рецидива псориаза наблюдались при тяжелом, а наименее – при легком течении во всех биологических жидкостях.

Уровень олигопептидов у пациентов с ХГС был максимально повышен при поступлении в стационар во всех исследованных средах: в плазме крови  $0,6 \text{ г/л} \pm 0,012$ ,  $P < 0,001$ ; в эритроцитах  $0,75 \text{ г/л} \pm 0,022$ ,  $P < 0,001$ ; в моче  $6,1 \text{ г/л} \pm 0,18$ ,  $P < 0,001$ . На 6–8 день пребывания в стационаре, в результате проведенных терапевтических мероприятий происходило снижение уровня этого показателя с возвращением к норме в периоде ранней реконвалесценции в плазме, эритроцитах и моче.

Та же динамика наблюдалась и у больных псориазом, но изменения были более выражены при сочетании его с ХГС (табл. 3).

Таблица 3

Уровень олигопептидов в биологических жидкостях больных псориазом в зависимости от стадии рецидива и наличия ХГС (г/л)

Группа обследованных	Период исследования	Кол-во (n)	Исследуемая среда		
			Плазма крови (M±m)	Эритроциты (M±m)	Моча (M±m)
Контроль		25	0,3±0,01	0,67±0,012	3,8±0,08
Больные псориазом + ХГС	I	48	0,76±0,017 P<0,001 P2<0,001	0,89 ±0,021 P<0,001 P2<0,001	7,8±0,13 P<0,001 P2<0,001
	II	48	0,55±0,023 P<0,001 P1<0,001 P2>0,05	0,74 ±0,03 P<0,05 P1<0,001 P2>0,05	6,1±0,21 P<0,001 P1 <0,001 P2>0,05
	III	48	0,47±0,021 P<0,001 P1<0,01 P2>0,05	0,64±0,031 P>0,05 P1<0,05 P2>0,05	4,8±0,2 P<0,001 P1<0,001 P2<0,01
Больные псориазом	I	45	0,64±0,015 P<0,001	0,8 ±0,021 P<0,001	6,7±0,17 P<0,001
	II	45	0,51±0,012 P<0,001 P1<0,001	0,72±0,025 P<0,05 P1<0,05	5,8±0,13 P<0,001 P1<0,001
	III	45	0,43±0,01 P<0,001 P1<0,001	0,67±0,02 P>0,05 P1>0,05	4,1±0,19 P>0,05 P1<0,001



Максимальный подъем уровня олигопептидов в стадии прогрессирования наблюдался при тяжелом течении рецидива псориаза в сочетании с ХГС во всех исследованных жидкостях организма, а минимальный – при легком.

Коэффициенты интоксикации и интегральный индекс интоксикации (ИИ) по общеизвестным формулам вычислялись у 87 больных псориазом, у 48 из которых наблюдался сопутствующий ХГС и оценивали стадию эндогенной интоксикации. Максимальные значения ИИ наблюдались у больных с тяжелым течением заболевания, имеющих неблагоприятный преморбидный фон в виде ХГС ( $18,9 \pm 0,17$ ,  $p < 0,001$ ).

Было выявлено, что у большинства больных псориазом без сопутствующего гепатита С в остром периоде рецидива имелась вторая стадия эндогенной интоксикации (стадия накопления токсинов). А у больных ХГС и псориазом наблюдалось развитие третьей стадии эндогенной интоксикации (K1- $0,71 \pm 0,006$ ; K2- $0,82 \pm 0,05$ ; K3- $4,1 \pm 0,06$ ) (стадии декомпенсации), которая характеризуется напряжением компенсаторных сил организма с развитием декомпенсации многих жизненных функций.

У 48 больных ХГС и псориазом подсчитывали интегральный индекс интоксикации в динамике рецидива, во время пребывания в стационаре и через 6 месяцев после выписки из него. Учитывая эти данные, мы строили таблицу сопряженности и по известным формулам (Маржохова М.Ю., Нагоева М.Х., Маржохова А.Р. с соавт., 2016) проводили вычисление отношения шансов (OR).

Оказалось, что повышенные значения интегрального индекса интоксикации у обследованных больных в стадии регрессирования рецидива псориаза являются фактором риска для развития ранних рецидивов.

Для оценки состояния процессов перекисного окисления липидов биологических мембран у больных псориазом независимо от наличия ХГС изучали динамику малонового диальдегида и церулоплазмينا в крови. Было обнаружено повышение уровня МДА в прогрессирующей стадии рецидива псориаза, в среднем

превышающее нормальные значения в 3 раза ( $3,9 \text{ мкмоль/л} \pm 0,11$ ;  $P < 0,001$ ) с возвращением к норме в регрессирующей стадии ( $1,6 \text{ мкмоль/л} \pm 0,15$ ;  $P > 0,05$ ). При этом у больных ХГС и псориазом, особенно при тяжелом течении уровень МДА во всех стадиях рецидива был достоверно выше, чем у больных псориазом без ХГС (табл. 4).

Уровень церулоплазмينا был снижен в прогрессирующей стадии рецидива псориаза у всех больных ( $281 \text{ мг/л} \pm 5,2$ ;  $P < 0,001$ ), возвращался к норме перед выпиской из стационара. Степень его снижения зависела и была более выражена при наличии у больных псориазом ХГС и тяжелого течения патологического процесса (табл. 4).

Таблица 4

Уровень малонового диальдегида (мкмоль/л) и церулоплазмينا (мг/л) в крови обследованных больных

Иссл-мый показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X±m	P	P1	P2
МДА (мкмоль/л)	Здоровые (контроль)		25	1,3±0,07	–	–	–
	Больные псориазом	I	30	3,6±0,1	<0,001	–	–
		II	30	3,1±0,07	<0,001	<0,001	–
		III	30	1,2±0,06	>0,05	<0,001	–
	Больные псориазом +ХГС	I	26	4,5±0,17	<0,001	–	<0,001
		II	26	3,9±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
		III	26	2,1±0,13	<0,001	<0,001	<0,001
ЦП (мг/л)	Здоровые (контроль)		25	403±4,8	–	–	–
	Больные псориазом	I	30	305±6,3	<0,001	–	–
		II	30	338±4,2	<0,001	<0,001	–
		III	30	411±4,0	>0,05	<0,001	–
	Больные псориазом +ХГС	I	26	276 ±8,1	<0,001	–	<0,01
		II	26	322±5,6	<0,001	<0,001	>0,05
		III	26	391±7,0	>0,05	<0,001	>0,05

Итак, при ХГС на фоне рецидива псориаза происходила активизация процессов ПОЛ и угнетение системы антиоксидантной защиты.

Для характеристики цитокинового баланса у обследованных больных изучали динамику ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в течение рецидива. Оказалось, что выявленные изменения (повышение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10) были более выражены в группе больных с сочетанием ХГС и псориаза, особенно при тяжелом течении.

Бициклол получали 20 больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне среднетяжелого и тяжелого течения рецидива псориаза. Препарат назначался по 50 мг три раза в день после еды в течение нахождения больных в стационаре. При выписке больные получали рекомендации принимать Бициклол до 3 месяцев.

В группе больных, получавших Бициклол, наблюдалась более быстрая нормализация уровней трансаминаз, происходило более раннее обратное развитие проявлений рецидива псориаза, укорачивалось время пребывания в стационаре (рис. 1).

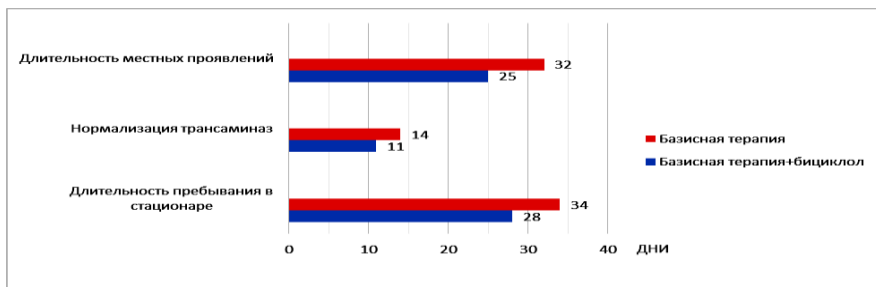


Рис. 1. Длительность основных симптомов у двух групп больных в зависимости от метода лечения (дни)

Все больные, получавшие Бициклол, были выписаны со значительным улучшением (рис. 2).

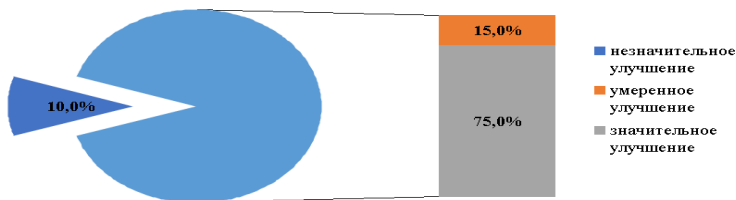


Рис. 2. Распределение больных ХГС на фоне псориаза в результате лечения

Изучали уровни МДА и ЦП у больных ХГС на фоне псориаза в зависимости от приема Бициклола. В регрессирующей стадии рецидива у больных, получавших Бициклол, уровень МДА и ЦП возвращался к норме, а у больных, получавших только базисную терапию – нет. Это связано с тем, что Бициклол имеет способность поддерживать баланс между продукцией и удалением их из организма, ингибируя продукцию активных форм кислорода.

Также у больных, получавших Бициклол, происходила более быстрая, относительно группы сравнения, нормализация уровня ФНО-альфа и ИЛ-10. Такое влияние Бициклола объясняется его способностью угнетать активность макрофагов, ответственных за выработку ФНО- $\alpha$ , тем самым устранять его избыточный воспалительный эффект и, тем самым уменьшать проявления синдрома интоксикации.

### **ВЫВОДЫ**

1. У больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне псориаза имеется повышение уровня ВН и СММ и ОП в плазме крови, эритроцитах и моче, зависящее от стадии рецидива псориаза и тяжести течения патологического процесса.

2. У большинства больных с сочетанием ХГС и псориаза в прогрессирующей стадии рецидива требовалось проведение более интенсивных дезинтоксикационных мероприятий, так как у этих больных наблюдалась 3-я стадия эндогенной интоксикации.

3. Повышенное значение интегрального индекса интоксикации в регрессирующей стадии рецидива у больных ХГС на фоне псориаза является неблагоприятным фактором для развития ранних рецидивов.

4. У больных ХГС на фоне псориаза происходит активизация перекисного окисления липидов биологических мембран с повышением концентрации малонового диальдегида и снижение уровня церулоплазмينا, как показатель недостаточности антиоксидантной защиты в зависимости от стадии рецидива псориаза и тяжести течения патологического процесса.

5. Повышение провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в динамике заболевания у больных ХГС на фоне псориаза зависело от стадии рецидива и тяжести патологического процесса.

6. Гепатопротекторный антиоксидантный иммуномодулирующий препарат Бицикллол способствует более быстрому обратному развитию клинической картины, уменьшению койко-дней, нормализации уровня изученных показателей и снижению синдрома интоксикации у больных ХГС на фоне рецидива псориаза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных ХГС на фоне рецидива псориаза необходимо исследовать концентрацию малонового диальдегида, церулоплазмина, фактора некроза опухолей- $\alpha$  и интерлейкина-10 для оценки развившегося интоксикационного синдрома и проведения адекватных дезинтоксикационных мероприятий с учетом стадии эндогенной интоксикации.

2. У больных ХГС на фоне псориаза рекомендуется рассчитывать интегральный индекс эндогенной интоксикации, так как повышение его значения выше 18,9 усл. ед. является фактором риска для прогнозирования возможных рецидивов.

3. При сочетанном хроническом поражении печени и кожи у больных ХГС на фоне псориаза целесообразно включение в комплексную терапию препарата Бицикллол, обладающего иммуномодулирующим, гепатопротекторным и антиоксидантным действием в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Изучение особенностей клинического течения псориаза, частоты рецидивирования и осложнений в зависимости от наличия хронического гепатита С.

2. Дальнейшее изучение роли уровня веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче, процессов ПОЛ и цитокинового статуса в развитии синдрома эндогенной интоксикации у больных ХГС и псориазом.

3. Изучение показателей эндогенной интоксикации у больных ХГС с исходом в цирроз печени на фоне псориаза.

4. Создание алгоритма контроля эффективности включения в комплексную терапию больных ХГС и псориазом иммуномодулирующего, гепатопротекторного и антиоксидантного препарата Бицикллол.

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Маржохова М.Ю., Ашур А.М.Х., Пазова Ж.Ю., Маржохова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика больных псориазом // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3 (24). – С. 21–24.

2. Ашур А.М.Х., Маржохова М.Ю., Нальчикова М.Т. Применение бициклола в лечении больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru>

3. Маржохова М.Ю., Ашур А.М.Х., Маржохова А.Р. Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран и эндогенной интоксикации у больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 6. – С. 22–30.

4. Ашур А.М.Х., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Перадзе Х.Д. Оценка стадий эндогенной интоксикации и прогностическое значение интегрального индекса интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне рецидива псориаза // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru>

5. Маржохова М.Ю., Хайрутдинов В.Р., Нагоева М.Х., Ашур А.М.Х., Маржохова А.Р., Афашагова М.М., Хадзегова С.Б. Состояние цитокинового баланса у больных с рецидивом псориаза на фоне хронического вирусного гепатита С // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 25–31.

6. Ашур А.М.Х., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Оценка уровня фактора некроза опухоли альфа у больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С // Материалы X Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 26–28 февраля 2018 г. – С. 18–19.

7. Маржохова М.Ю., Ашур А.М.Х., Маржохова А.Р. Эндогенная интоксикация у больных псориазом на фоне хронического гепатита С // Сборник материалов XVIII всероссийского съезда

дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 15–18 мая 2018 г. – С. 16–17.

8. Ашур А.М.Х., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Особенности перекисного окисления липидов биологических мембран у больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С // Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России: материалы XI научно-практической конференции, г. Краснодар, 31 мая–1 июня 2018 г. – С. 22–23.

9. Маржохова М.Ю., Ашур А.М.Х., Маржохова А.Р. Изучение синдрома интоксикации у больных с псориазом на фоне хронического гепатита С // Сборник статей XVII международной научно-практической конференции «Eurasia Science», 31 октября 2018 г. – С. 32–33.

10. Маржохова М.Ю., Ашур А.М.Х., Маржохова А.Р. Применение гепатопротектора Бициклол в терапии псориаза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С // Сборник научных трудов «Сфера знаний в вопросах культуры, науки и образования» Материалы LXVI международной научно-практической конференции «Научная интеграция в интерпретации современного образовательного процесса третьего тысячелетия» (М-66) г. Казань, 30 ноября 2018 г. – С. 356–358.

11. Ашур А.М.Х. Уровень малонового диальдегида в крови больных псориазом в зависимости от наличия сопутствующего вирусного поражения печени // Журнал инфектологии. Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» г. Санкт-Петербург, 28 февраля–1 марта, пр. 1. Т. 11, № 1. – 2019 г. – С. 23–24

12. Ашур А.М.Х., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Показатели прооксидантной системы у больных псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С // Материалы XI Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. г. Москва, 1–3 апреля 2019 г. – С. 17.

13. Ашур А.М.Х. Взаимосвязь показателей эндогенной интоксикации и степени тяжести псориаза в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С // Перспектива-2019: материалы

международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Приэльбрусье, 26–29 апреля 2019 г. – Т. IV. – С. 212–215.

14. Ашур А.М.Х. Особенности синдрома эндогенной интоксикации при хроническом вирусном гепатите С на фоне рецидива псориаза // Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России: материалы XII научно-практической конференции. – Краснодар, 30–31 мая 2019 г. – С. 8–10.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ХГС – хронический гепатит С

ВГС – вирус гепатита С

ХВГС – хронический вирус гепатит С

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ОП – олигопептиды

МДА – малоновый диальдегид

ЦП – церулоплазмин

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза – опухолей-альфа

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ПОЛ – перекисное окисление липидов

Усл. ед. – условные единицы

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИИ – интегральный индекс интоксикации

ОР – отношения шансов