

# Оценка эффективности применения иммуномодулятора глутоксима в комплексной терапии детей, страдающих псориазом, с применением метода визуализации многомерных объектов

Е.В. ПИСЬМЕННАЯ, Л.В. СИЛИНА, Н.Г. ФИЛИППЕНКО, Л.Л. ПИСЬМЕННЫЙ, В.М. ДОВГАЛЬ

Курский государственный медицинский университет, областной кожно-венерологический диспансер, Курск

## Evaluation of effectiveness of use of immunomodulator glutoxime in a complex therapy of children suffering from psoriasis, with use of the method of visualization of multi-parameter-to-define objects

E.V. PIS'MENNAYA, L.V. SILINA, N.G. PHILIPPENKO, L.L. PIS'MENNY, V.M. DOVGAL

Kursk state medical university, Region skin-venerologic dispensary, Kursk

В соответствии со статистическими данными псориаз занимает второе место среди хронических дерматозов детского возраста после очевидного лидерства атопического дерматита. Часто псориаз, начавшийся еще в детстве, не достигает полноценной ремиссии в течение многих лет [1]. До настоящего времени псориаз у детей является нерешенной проблемой. Отсутствуют эффективные и одновременно щадящие методы лечения данного дерматоза, адекватные для применения в детском возрасте. Этим объясняются продолжающиеся разработки новых способов лечения и профилактики рецидивов псориаза, особенно в детском возрасте.

В последние годы исследователями получены новые данные, свидетельствующие об иммунном характере псориаза [2—4]. Если несколько лет назад по вопросам, касающимся иммунологических аспектов патогенеза псориаза, имелись довольно противоречивые суждения, то в настоящее время появились работы, подтверждающие важную, и, возможно, ведущую роль нарушений иммунной системы у больных данным заболеванием [5—7]. Однако эти данные в основном касаются взрослых пациентов. Публикации о подобных исследованиях у детей, страдающих псориазом, немногочисленны. В связи с этим представляется актуальным изучение состояния иммунитета детей, больных псориазом в процессе применения различных видов терапии, что позволит с большей вероятностью судить о реактивности иммунной системы и определять дифференцированный подход к выбору метода терапии.

Целью данного исследования была оценка эффективности применения иммуномодулятора глутоксима в комплексной терапии детей, страдающих псориазом.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 85 детей в возрасте от 5 до 14 лет, больных псориазом, с распространенной формой заболевания в прогрессивной стадии. У детей отсутствовали сопутствующие заболевания в фазе обострения. Группу сравнения составили 50 практически здоровых детей соответствующего пола и возраста.

Из 85 пациентов были сформированы 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, сопутствующей патологии. Пациенты 1-й группы (n=40) в комплексе с традиционным лечением получали иммуномодулятор глутоксим в виде внутримышечных инъекций 1% раствора по 1 мл, на курс 15 инъекций. Для сопоставления эффективности лечения больные второй группы (n=45) получали аналогичное традиционное лечение, но без глутоксима. Традиционное лечение включало внутримышечные инъекции 10% раствора глюконата кальция, внутривенное введение 30% раствора тиосульфата натрия, антигистаминные препараты, наружно — салициловую мазь 2% на гладкую кожу и серно-салициловую мазь 2% на волосистую часть головы. В обеих группах были использованы единая система совокупной клинической оценки и одинаковые критерии оценки результатов лечения.

Глутоксим — иммуномодулятор системного цитопротекторного действия, относящийся к классу тиопозтинов и оказывающий модулирующее действие на внутриклеточные процессы тиолового обмена, играющих важную роль в регуляции генетических и метаболиче-

ских процессов в клетках и тканях [8]. Препарат оказывает дифференцированное воздействие на нормальные и трансформированные клетки. В нормальных клетках глутоксим стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки, в трансформированных клетках индуцирует процессы апоптоза [9].

В обеих группах все исследования проводили до лечения и после завершения приема глутоксима в составе комплексной терапии (через 15 дней от начала лечения). Для клинической оценки состояния больного тщательно собирали анамнез жизни и болезни. Детально проводили дерматологическое обследование.

Для оценки эффективности лечения использовали индекс площади псориазических поражений и тяжести процесса (PASI) и дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС). Для определения степени негативного влияния псориаза на различные аспекты жизни больного оценивали детский дерматологический индекс качества жизни (ДДИКЖ). Проводили лабораторное исследование общего анализа крови по общепринятой методике. Оценивали три показателя гемограммы: число лейкоцитов, эозинофилов, скорость оседания эритроцитов. Для получения иммунограммы использовали метод прямой иммунофлюоресценции. Фенотип лимфоцитов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью иммуноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) к структурам CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Содержание иммуноглобулинов классов (Ig) M, G, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии, используя диагностический набор моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG (ООО НПЦ «Медицинская иммунология», Москва). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом осаждения иммунных комплексов полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000).

Полученные клиничко-лабораторные данные обследования пациентов характеризовались совокупностью числовых значений, количество которых значительно превосходит число объектов, на которых способен одновременно концентрироваться врач, даже обладающий развитым клиническим мышлением. Сложные закономерности распределения данных обследования пациентов, их взаимосвязи, классификация и визуализация результатов и являются основными проблемами прогнозирования эффективности лечения. Для реализации данной проблемы мы использовали метод визуализации многомерных объектов [10].

Визуализация является необходимым этапом исследования, так как представляет собой наглядный способ описания структуры многомерных данных. Врач, принимающий решение, имеет возможность путем непосредственного визуального анализа полученного изображения определить место конкретного пациента в сложной структуре одной нозологии и назначить адекватное лечение [11]. Данный метод позволяет представить совокупность резуль-

татов клиничко-лабораторного обследования каждого конкретного пациента (многомерного объекта) в виде двумерного изображения на плоскости. Получаемое в результате двумерное изображение легко воспринимается врачом и предоставляет ему возможность простой и удобной работы с многомерными объектами [12].

Предлагаемое решение поставленной задачи состоит в нелинейном R-отображении множества эмпирических объектов (где каждый объект представлен совокупностью результатов клиничко-лабораторного обследования одного пациента)

$X (X = \{x_i\}, i = \overline{1, N})$ . Каждый объект охарактеризован по  $n$  признакам и отображен на двумерную плоскость. Такие объекты представляются в виде точек-векторов  $(x_1, x_2, \dots, x_n)$   $n$ -мерного линейного пространства  $R^n$ . Данный метод был разработан группой ученых под руководством В.М. Довгала [10, 12].

Алгоритм отображения  $n$ -мерных точек на плоскость [10, 11] приведен ниже. Задается отображение  $n$ -мерной системы координат на плоскость из точки, являющейся началом координат, выходят  $n$  векторов с углом между соседними векторами  $\frac{\pi}{n}$ . Отображение точек многомерного пространства на двумерную плоскость осуществляется в два этапа.

1-й этап. Линейное отображение точки  $n$ -мерного пространства на плоскость, проходящую через начало координат (L-отображение).  $N$ -мерная

система координат  $(\vec{k}_0, \vec{k}_1, \dots, \vec{k}_{n-1})$ , где  $\vec{k}_i$  — единичный двумерный вектор — результат проекции  $n$ -мерного вектора на двумерную плоскость, и некоторая точка  $a_N$  имеет координаты  $(a_1, a_2, \dots, a_n)$ . В результате L-отображения точки  $a_N$  ( $n$ -мерного пространства) координаты проекции на плоскость двумерной точки  $a_L(x, y)$  определяются по формуле:

$$a_L = \sum_{i=1}^n a_i \vec{k}_i \quad (1) \text{ или, в матричной форме [10, 12]:}$$

$$\begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & \sin \frac{p}{n} & \dots & \sin \frac{(j-1)p}{n} & \dots & \sin \frac{(n-1)p}{n} \\ 1 & \cos \frac{p}{n} & \dots & \cos \frac{(j-1)p}{n} & \dots & \cos \frac{(n-1)p}{n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{bmatrix} \quad (2)$$

Пример L-отображения некой точки представлен на рис. 1.

2-й этап. S-отображение точки  $n$ -мерного пространства на плоскость, проходящую через начало координат. S-отображением точки  $a_L$  с координатами  $(x, y)$  является точка  $a_R$  — окончание вектора  $a_R(x_R, y_R)$ , длина которого — евклидово расстояние от  $a$  до начала координат в  $n$ -мерном пространстве и коллинеарного вектора  $a_L$ , вычисляемого по формулам (1) или (2) [10, 12, 13].

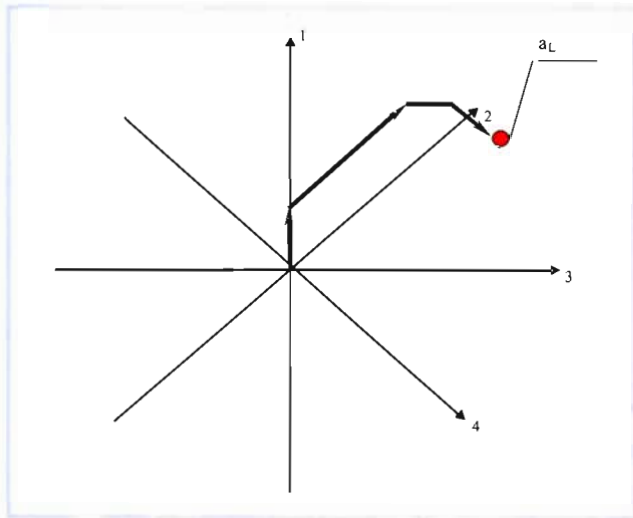


Рис. 1. Пример L-отображения четырехмерной точки на плоскость.

Длина вектора  $a_R$  вычисляется по формуле:

$$|a_R| = \sqrt{(a_1 - c_1)^2 + (a_2 - c_2)^2 + \dots + (a_n - c_n)^2} \quad (3)$$

где  $(c_1, c_2, \dots, c_n)$  — начало координат в  $n$ -мерном пространстве.

Совокупность L- и S-отображений называется R-отображением точки  $a$  на двумерную плоскость, проходящую через начало  $n$ -мерной системы координат [10, 12, 13].

R-отображение сохраняет евклидово расстояние от начала координат  $n$ -мерного пространства до всех точек этого пространства при их отображении на плоскость, проходящую через начало координат  $n$ -мерного пространства [10]. Пример R-отображения четырехмерной точки на плоскость представлен на рис. 2.

В нашем случае первичными данными были результаты обследования детей, больных псориазом (дерматологические индексы, результаты лабораторных анализов), приведенные в числовой форме и нормализованные. Эти данные были преобразованы по алгоритму R-отображения и вычисленные двумерные координаты вектора прорисованы на плоскости. В результате мы получили графическое отображение нескольких совокупностей (групп пациентов) многомерных объектов (результатов клинико-лабораторного обследования каждого конкретного пациента) для их визуального представления.

## Результаты

Мы представили результаты клинико-лабораторного обследования каждого пациента в виде двумерного изображения на плоскости. Каждый пациент был охарактеризован по 14 признакам

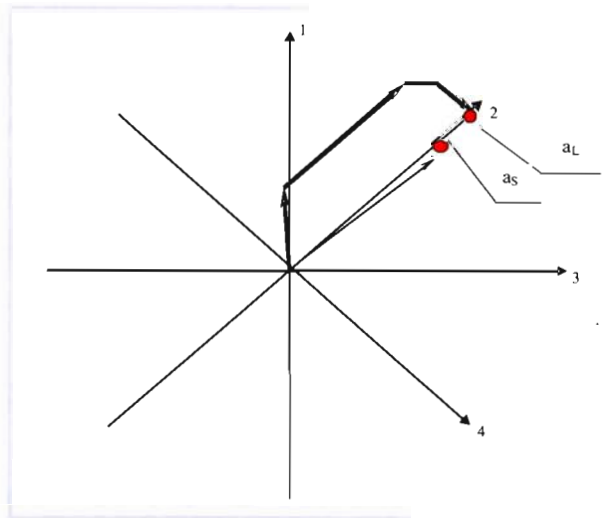


Рис. 2. Пример R-отображения четырехмерной точки на плоскость.

и представлен в виде точек-векторов  $(x_1, x_2, \dots, x_{14})$  14-мерного линейного пространства  $R^{14}$ . В исследовании использовались 14 показателей (признаков), выбранных по информативности и значимости с учетом вероятной этиологии псориаза: PASI, ДИШС, ДДИКЖ; общее число лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ); число эозинофилов (%); СОЭ (мм/ч); CD3, CD4, CD8, CD20 (%); концентрация сывороточных IgG, IgM, IgA (г/л); число ЦИК (усл. ед).

Мы обработали первичные данные, полученные при обследовании следующих групп детей, больных псориазом: до лечения, после традиционного лечения, после комплексного лечения с использованием иммуномодулятора глутоксима; а также данные, полученные при обследовании группы практически здоровых детей.

В результате мы получили графическое отображение на плоскости всех данных обследования каждого ребенка в виде одной точки (рис. 3). Точки различных совокупностей (групп пациентов) отображены различными цветами. В качестве точки начала координат был принят центр группы практически здоровых детей. Группы детей были отмечены окружностями по максимальному радиусу каждой группы.

У детей, больных псориазом, после комплексного лечения с использованием глутоксима показатели практически нормализовались, и эти дети максимально приблизились к группе здоровых детей (см. рис. 3). В то же время дети, получавшие традиционное лечение, заняли промежуточное положение между группой здоровых и группой больных детей до лечения. Причем клинико-лабораторные показатели некоторых детей этой группы незначительно отличаются от показателей до лечения, что свидетельствует о неэффективности традиционной терапии, предложенной этим детям.



Рис. 3. Визуальное отображение клинко-лабораторных данных больных (до и после лечения) и здоровых детей.

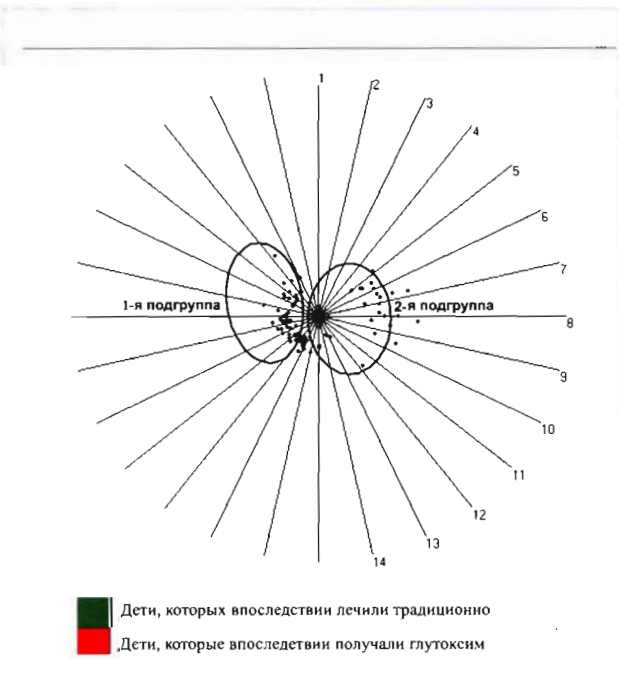


Рис. 4. Группа детей, больных псориазом, до лечения.

Таким образом, характер клинических и лабораторных изменений в обеих группах детей, больных псориазом, свидетельствует о более выраженном регрессе патологического процесса и более эффективной коррекции иммунных нарушений под воздей-

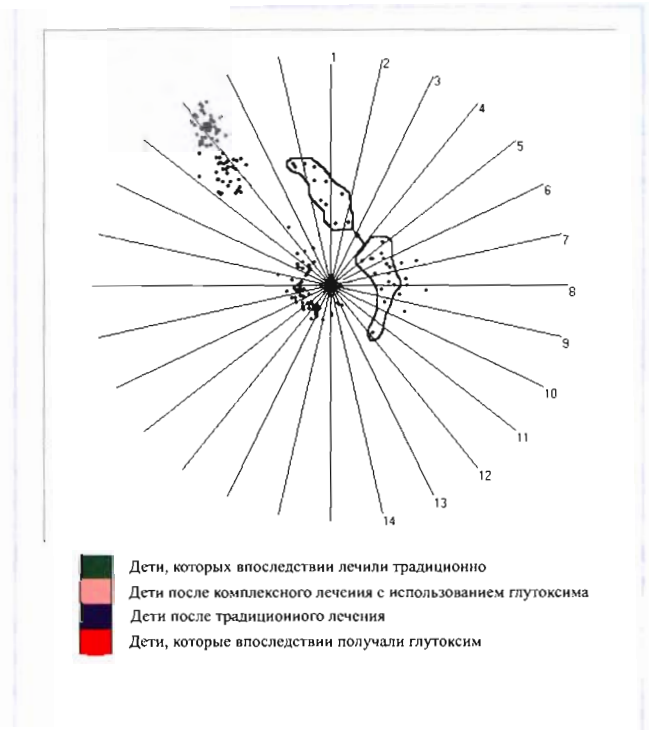


Рис. 5. Определение группы, резистентной к традиционной терапии.

ствием комплексной терапии с применением иммуномодулятора глутоксима.

Результаты анализа отображения всех групп (см. рис. 3) наглядно показали, что группа детей, больных псориазом, до лечения четко подразделена на 2 подгруппы. Чтобы представить это нагляднее, мы приняли за начало координат центр группы детей, больных псориазом, до лечения (рис. 4). Понятно, что эта группа равнозначна группе, представленной на рис.3 красным цветом.

Согласно рис. 5, представители 1-й подгруппы после лечения как традиционно, так и с применением глутоксима неизменно приближались к группе практически здоровых детей (на рис. 3 мы установили, что дети, получавшие лечение глутоксимом, примкнули к здоровым детям). Тогда как у представителей 2-й подгруппы, получавших традиционное лечение, состояние изменилось незначительно, а у пациентов группы, получавших глутоксим, показатели нормализовались, и данные пациенты максимально приблизились к здоровым детям.

Таким образом, клинко-лабораторные показатели всех пациентов, получавших глутоксим, независимо от их принадлежности к выявленным подгруппам до лечения, максимально приблизились к показателям здоровых детей. Пациенты, которые занимают координаты, приближенные к координатам 2-й подгруппы, на фоне традиционного лечения не достигают желаемых результатов. Эту подгруппу можно определить как резистентную к традицион-

ной терапии. Следовательно, назначение глутокси-ма детям данной подгруппы с первого дня лечения является оправданным и целесообразным.

Для включения пациента в группу, резистентную к традиционной терапии, нами были сформулированы следующие критерии: общее число лейкоцитов от  $9,01$  до  $14,71 \cdot 10^9/\text{л}$ ; эозинофилов  $0-8,68\%$ ; СОЭ  $11,25-21,87$  мм/ч; CD345,77—53,01%; CD4 7,38—36,54%; CD8 35,94—41,28%; CD20 11,29—22,93%; IgG 18,02—26,28 г/л, IgM 1,69—3,51 г/л, IgA 4,42—6,88 г/л; ЦИК 55,04—80,4 усл. ед; PASI 33,6—47,76 балла; ДИЖС 14,79—23,99 балла; ДДИКЖ 15,75—27,59 балла. Так как при исследовании групп целью была максимально всеобъемлющая оценка состояния пациента, количество критериев достигло 14.

### Выводы

Обобщив полученные результаты, можно утверждать, что все пациенты, получавшие в составе комплексного лечения иммуномодулятор глутоксим, достигли несомненно более высоких клинических результатов, чем группа детей, которых лечили

традиционно. Это свидетельствует о высокой эффективности глутокси-ма при псориазе у детей. Проведение иммунокоррекции глутоксимом в комплексном лечении псориаза позволяет повысить эффективность терапии, достичь отчетливого улучшения течения патологического процесса на коже, общего состояния больных, а также нормализовать иммунный статус.

В процессе исследования была выявлена группа детей, резистентных к традиционной терапии, назначение которым глутокси-ма с первых дней лечения является целесообразным. Использованный в настоящем исследовании метод визуализации имеет прогностическое значение: если при визуализации данным способом любой другой ребенок, больной псориазом, попадет во 2-ю подгруппу, т.е. будет иметь координаты, близкие координатам представителей 2-й подгруппы, то его состояние можно расценить как резистентное к традиционной терапии еще до начала лечения. Назначение такому пациенту иммуномодулятора глутокси-ма будет, несомненно, целесообразным и экономически обоснованным.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменская Л.Ф. Псориаз: клиника и лечение. Лечащий врач 2002; 12: 12—16.
2. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Дворникова Т.В. и др. Современные подходы к лечению псориазической эритродермии. Рос журн кож-вен бол 2001; 1: 7—11.
3. Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А. и др. Эффективность глутокси-ма в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза. Рос журн кож-вен бол 2003; 1: 38—41.
4. Asha G., Pardasani A.G., Feldman S.R., Clark A.R. Treatment of psoriasis: an algorithm-based approach for primary care physicians. Am Fam Physician 2000; 61: 725—725.
5. Кунгуров Н.В., Филимонова Н.Н., Тузанкина И.А. Ведущий механизм иммунопатологического процесса при псориазической болезни. Успехи современного естествознания 2002; 2: 73—76.
6. Кравченко С.С., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. Некоторые клинико-иммунологические особенности эндотоксикоза при псориазе. Рос журн кож-вен бол 2005; 3: 21—24.
7. Даниелян Э.Е., Кцюян Л.А. Иммунологические сдвиги у больных псориазом. Клин дерматол венерол 2006; 3: 51—52.
8. Кожемякин Л.А., Кетлинская О.С., Романова Ю.А. Глутоксим — новая концепция противовирусной химиотерапии. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тез докл. Ст-Петербург 2001; 230.
9. Корсунская И.М., Резникова М.М., Путинцев А.Ю., Аветикян С.С. Опыт применения препарата глутоксим в дерматологии. Лечащий врач 2003; 4: 22—26.
10. Довгаль В.М., Сорокин В.Е. Проблема визуализации многомерных объектов. 2-я международная конф. «Распознавание 95». Тез докл. Курск 1995; 245.
11. Альшакова Е.Л. Процессоры визуализации объектов n-мерного пространства: Автореф. дис. ... канд. тех. наук. Курск 1997; 20.
12. Альшакова Е.Л., Белов В.Г., Довгаль В.М. Визуализация сечений точечных образов n-мерного пространства. Курск. гос. техн. ун-т. Деп. ВВИНТИ. 25.12.96, №3781-В96. М 1996; 12.
13. Воеводин В.В. Линейная алгебра. М 1980; 436.