

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЦИТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

Грашин Р.А.¹, Теличко И.Н.¹, Заплутанов В.А.²

¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии с применением препаратов цитопротективного действия и базисной терапии распространенных форм псориаза. Установлено, что препараты цитопротективного действия (ремаксол и адеметионин) в комбинации с базисной терапией повышают эффективность лечения на 23%, о чем свидетельствует регресс индекса PASI у 89,6% больных с $23,6 \pm 2,2$ до $5,7 \pm 2,2$ балла.

Ключевые слова: псориаз, адеметионин; ремаксол; базисная терапия.

RESULTS OF ANALYSIS OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF CYTOPROTECTORS USED IN THERAPY OF WIDESPREAD FORMS OF PSORIASIS

Grashin R.A.¹, Telichko I.N.¹, Zaplutanov V.A.²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Sankt-Peterburg; ²Sankt-Peterburg Chemical Pharmaceutical Academy; Russia

The authors report comparative analysis of the efficacy of cytoprotectors and basal therapy used to treat widespread forms of psoriasis. Combination of both modalities including remaxol and ademetionine increases the effectiveness of the treatment by 23% as appears from the decrease of PASI of 89,6% patients from 23.6 ± 2.2 to 5.7 ± 2.2 scores.

Key words: psoriasis; remaxol; ademetionine; basal therapy.

В формировании и реализации клинических проявлений псориаза участвуют многочисленные факторы, включая и те, которые усиливают окислительное давление, оказывая влияние на формирование окислительно-восстановительного потенциала крови и тканей [1].

Важную роль в регуляции окислительно-восстановительного статуса клеток и организма в целом играют легкоокисляющиеся пептиды, в состав которых входят SH-содержащие аминокислоты; среди последних особое место занимает глутатион [2, 3]. Это подтверждается успешным применением глутоксима, S-адеметионина, эссенциале и других препаратов цитопротективного действия при разных нозологических формах, влияющих на метаболизм тиолов и дисульфидов в печени и других тканях, а следовательно, на обмен веществ в целом [4, 5].

Влияние препаратов цитопротективного действия на состояние систем естественной цитопroteкции у больных псориазом изучено недостаточно, а сравнительная эффективность терапии с их применением не установлена.

Цель исследования — изучить влияние препаратов цитопротективного действия на течение псориаза и установить эффективность их применения в составе базисной терапии.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 60 пациентов, разделенных на 3 группы: 24 больных, получавших базисную терапию, 15 пациентов, получавших базисную терапию + ремаксол, и 14 больных, получавших базисную терапию + адеметионин. Все пациенты, получавшие препараты цитопротективного действия, страдали распространенной формой псориаза с индексом PASI 20 баллов и более.

Критерием включения в исследование являлось наличие заболевания в течение 12 мес и более, подтвержденное медицинской документацией. При поступлении больных, а также в процессе лечения проводили клинические исследования крови, мочи, биохимические исследования: определение содержания белков, включая С-реактивный белок и ревматоидный фактор, иммуноглобулинов классов М и G; показатели липидного обмена — триглицеридов и холестерина; активности ферментов — аланин- и аспартатаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, α -амилазы; уровня креатинина, мочевины, билирубина, глюкозы и электролитов — натрия, калия, хлора. Кроме того, по показаниям проводили рентгенологические и функциональные исследования — электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания и др. На основании результатов обследования у всех пациентов был диагностирован

вульгарный псориаз. Больных с артропатическим псориазом (4 пациента) и псориатической эритродермией (3 пациента) в план научных исследований не включали. На момент включения в исследование все больные находились в прогрессирующей стадии заболевания. Тяжесть болезни оценивали по индексу площади и тяжести псориатических поражений PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [6]: легкая степень — менее 12 баллов, средняя — от 12 до 20 баллов, тяжелая — более 20 баллов. Результаты и эффективность лечения оценивали на основании регресса индекса PASI: снижение на 50% и более по сравнению с исходными данными считали значительным улучшением, снижение менее чем на 50% — незначительным улучшением.

Ремаксол вводили внутривенно капельно по 400 мл в сутки через день в течение 14 дней, адеметионин — также внутривенно по 400 мг в сутки через день в течение 14 дней. Базисная терапия включала фолиевую и аскорбиновую кислоты внутрь, цианкобаламин и глюконат кальция внутримышечно. Наружно на пораженные участки кожи наносили 2% салициловую мазь.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что анализ индекса PASI, клиническая оценка течения заболевания не позволили нам выявить значимые различия показателей у больных, получавших ремаксол и адеметионин (табл. 1), поэтому мы объединили их в одну группу (табл. 2).

Введение в схему базисной терапии препаратов цитопротективного действия, дающих детоксикационный и антиоксидантный эффект, прежде всего определило динамические изменения клинической картины по сравнению с таковой у пациентов, получавших только базисную терапию.

После 4 нед наблюдения отмечено, что у больных, получавших базисную терапию, индекс PASI снизился с $24,2 \pm 3,2$ до $11,3 \pm 2,3$ балла в 1-ю и на 4-й неделе соответственно, что составило 46,7% от исходного уровня. У пациентов, получавших ремаксол и адеметионин регресс индекса PASI был более выраженным и к концу 4-й недели показатель составил $5,7 \pm 2,2$ балла, что на 76,4% ниже исходных значений. При этом наиболее динамичной оказалась 3-я неделя наблюдений, когда этот показатель резко снизился на 52,7% (с $20,3 \pm 3,1$ на 2-й неделе до $9,6 \pm 2,5$ на 3-й) и достоверно отличался от показателей у больных, получавших базисную терапию в этот же период (см. табл. 2).

Этому предшествовали наиболее значимые изменения показателей обмена тиолов: увеличение содержания сульфгидрильных групп белков, восстановленного глутатиона, снижение активности глутатионпероксидазы, которые были зафиксированы в конце 2-й недели наблюдения у больных, получавших ремаксол [7, 8]. При этом у пациентов, получавших указанный препарат, отмечено более интенсивное и достоверное умень-

Таблица 1. Динамика значений индекса PASI (в баллах) у больных с распространенным псориазом, получавших цитопротективные препараты ($X_{cp} \pm m$)

| Терапия | 1-я неделя | 2-я неделя | 3-я неделя | 4-я неделя |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Базисная + ремаксол (n = 15) | $24,8 \pm 1,6$ | $19,6 \pm 2,1$ | $7,9 \pm 2,8$ | $4,8 \pm 2,5$ |
| Базисная + адеметионин (n = 14) | $22,5 \pm 2,8$ | $21,1 \pm 4,1$ | $11,3 \pm 2,2$ | $6,6 \pm 1,9$ |

шение содержания диеновых конъюгатов, чем в группе, получавших адеметионин [7, 8]. Окончание периода наблюдений характеризовалось более выраженным разрешением псориатических бляшек, что проявлялось в снижении индекса PASI до $5,7 \pm 2,2$, т. е. ниже ($p < 0,05$), чем у больных, получавших базисную терапию (см. табл. 2). Кроме того, у больных, получавших ремаксол, отмечены значимый рост показателей общей антиоксидантной активности и нормализация показателей супероксиддисмутазы по сравнению с показателями у больных, получавших адеметионин. Показатели обмена тиолов (концентрация сульфгидрильных групп белков и активность глутатион-S-трансферазы) в этот же период практически нормализовались, но только у больных, получавших ремаксол [7, 8].

Анализ показал, что у 26 (89,6%) больных, получавших ремаксол и адеметионин отмечено значительное улучшение, т. е. индекс PASI снизился по сравнению с исходными значениями более чем на 50%. У этих больных большая часть элементов кожной сыпи полностью редуцировалась с образованием вторичных пятен, остались «дежурные» бляшки в области нижних конечностей, индекс PASI снизился с $23,6 \pm 2,2$ до $1,4 \pm 0,7$ балла. Таким образом, процесс на коже из прогрессирующей или стационарной стадии трансформировался в регрессирующую стадию (табл. 3). Клиническая эффективность применения препаратов цитопротективного действия составила 89,6% (см. табл. 2). У 3 пациентов, получавших препараты цитопротективного действия, индекс PASI снизился с $23,6 \pm 2,2$ до $10,1 \pm 2,3$ балла, что было определено как незначительное улучшение. Следует также отметить, что число пациентов, у которых применение в составе базисной терапии препаратов цитопротективного действия оказалось недо-

Таблица 2. Динамика значений индекса PASI (в баллах) у больных распространенным псориазом ($X_{cp} \pm m$)

| Терапия | 1-я неделя | 2-я неделя | 3-я неделя | 4-я неделя |
|--|----------------|----------------|--------------------|--------------------|
| Базисная (n = 24) | $24,2 \pm 3,2$ | $22,8 \pm 2,7$ | $15,2 \pm 2,2$ | $11,3 \pm 2,3$ |
| Базисная + препараты цитопротективного действия (n = 29) | $23,6 \pm 2,2$ | $20,3 \pm 3,1$ | $9,6 \pm 2,5^{**}$ | $5,7 \pm 2,2^{**}$ |

Примечание. ** — различия показателей в один и тот же период наблюдения достоверны ($p < 0,05$).

статочны эффективны, вошли больные с длительно текущим псориазом, резистентным к терапии. Динамика течения болезни у этих пациентов при применении комплексного лечения неоднозначна, и для получения значимых клинических изменений требуется более длительный период наблюдения.

У 16 (66,6%) больных, получавших базисную терапию, констатировано значительное улучшение. Индекс PASI при этом снизился с $24,2 \pm 3,2$ до $7,1 \pm 1,7$ балла (табл. 3).

Незначительное улучшение отмечено у 8 (33,3%) больных. Индекс PASI в конце периода наблюдения составлял $15,5 \pm 3,1$ балла (см. табл. 3).

Таким образом, клиническая эффективность базисной терапии составила 66,6%. Следовательно, применение препаратов цитопротективного действия у больных с распространенными формами псориаза повышает эффективность лечения на 23%.

Отсутствие эффекта проводимой терапии не отмечено.

Переносимость препаратов все больные оценивали как хорошую. Побочных эффектов, аллергических проявлений, а также ухудшения клинико-лабораторных показателей ни в процессе лечения, ни после его окончания не выявлено.

Таким образом, результаты исследования показали, что ремаксол и адеметионин могут эффективно и безопасно применяться для терапии распространенного вульгарного псориаза, о чем свидетельствует высокий процент (89,6) значительного улучшения в исследуемой группе больных.

На основании полученных результатов наблюдений, следует сказать, что ремаксол и адеметионин повышают эффективность базисной терапии более чем на 20% (это в первую очередь сказывается на скорости разрешения псориазных элементов) и могут быть использованы как в прогрессирующем, так и в стационарном периоде заболевания.

Приводим клинические наблюдения.

1. Больной И., 54 года. Страдает зимней формой псориаза в течение 18 лет, обострения ежегодные. Процесс на коже имеет распространенный характер. Высыпания представлены в виде множественных папул, слившихся в бляшки.

По поводу последнего обострения распространенного вульгарного псориаза получал комплексное ле-

чение в виде базисной терапии в сочетании с внутривенным введением адеметионина. К концу 1-й недели псориазные бляшки побледнели, инфильтрация уменьшилась, в центре бляшек появились очаги разрешения. К концу 4-й недели остались очаги пигментации, единичные «дежурные» бляшки в области передней поверхности голени.

2. Больной С., 56 лет. Страдает зимней формой псориаза в течение 30 лет. Последнее обострение сопровождалось обильными папулезными высыпаниями на животе, спине, в области ягодиц и конечностей, индекс PASI при поступлении составлял 22,4 балла. Лечение проводили с применением базисной терапии в комбинации с внутривенным введением ремаксола. Отмечалось уплощение, побледнение бляшек и их разрешение в центре в течение первых 2 нед наблюдения, а к концу 4-й недели отмечен значительный регресс псориазных высыпаний. Индекс PASI составлял 2,2 балла.

Заключение

Псориаз — источник эндогенных токсичных метаболитов, в том числе и липофильной природы. В генерации липофильных эндогенных токсикантов ведущая роль принадлежит активированным процессам свободнорадикального окисления [9, 10]. Основным местом детоксикации указанных соединений является печень, а в ней — система цитохрома P450, активно работающая в гепатоцитах. Образующиеся в ходе детоксикации гидрофильные метаболиты могут быть еще более токсичными, чем их липофильные предшественники. И если при относительно низком уровне токсического воздействия, т. е. при ограниченных формах заболевания, метаболиты вступают в реакции конъюгации и обезвреживаются, то увеличение его интоксикации, что характерно для распространенного псориаза, может приводить к истощению возможностей системы конъюгации, накоплению метаболитов в тканях и взаимодействию их с молекулами белка, ДНК, РНК, что негативно отразится на течении болезни [11].

Введение в схему базисной терапии препаратов цитопротективного действия, дающих детоксикационный и антиоксидантный эффект, определило динамичные изменения клинической картины у больных с распространенными формами псориаза.

Отсутствие различий клинического течения заболевания у пациентов, получавших ремаксол и адемети-

Таблица 3. Клиническая эффективность применения препаратов цитопротективного действия у больных с распространенным псориазом ($M \pm m$)

| Терапия | Результат лечения | Значения индекса PASI, баллы | |
|--|--|------------------------------|-----------------|
| | | 1-я неделя | 4-я неделя |
| Базисная ($n = 24$) | Значительное улучшение у 16 (66,6%) больных | $24,2 \pm 3,2$ | $7,1 \pm 1,7^*$ |
| | Незначительное улучшение у 8 (33,3%) больных | | $15,5 \pm 3,1$ |
| Базисная + препараты цитопротективного действия ($n = 29$) | Значительное улучшение у 26 (89,6%) больных | $23,6 \pm 2,2$ | $1,4 \pm 0,7^*$ |
| | Незначительное улучшение у 3 (11,4%) больных | | $10,1 \pm 2,3$ |

Примечание. * — различия показателей у больных со значительным и незначительным улучшением в один и тот же период наблюдения достоверны ($p < 0,05$).

онин, вероятно, связано с тем, что оба препарата прежде всего обладают выраженной тропностью к ткани печени и депонируются там, оказывая основное метаболическое действие прежде всего в гепатоцитах. Таким образом, стабилизация функций печени, усиление ее детоксикационной способности, холеретической и холекинетической активности значимо влияют на клиническое течение, что выражается прежде всего в ускоренном разрешении псориазных бляшек. Тиолы и восстановленный глутатион обеспечивают успешную конъюгацию [10]. Недостаточность указанного механизма неизбежно приведет к ухудшению метаболизма в коже и как следствие к повышению индекса PASI, увеличению сроков лечения, развитию осложнений. Это во многом объясняет положительный эффект использованных препаратов.

Сведения об авторах:

Военно-морская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Грашин Роман Арикович — д-р мед. наук, доцент, проф. каф. клинической биохимии и лабораторной диагностики.

Теличко Игорь Николаевич — д-р мед. наук, проф.; главный врач «Кожно-венерологический диспансер № 4» Санкт-Петербурга.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Заплутанов Василий Андреевич — ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии; e-mail: myride@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова И.С., Монахов К.Н. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 2: 58—63.
2. Бакулев А.Н., Кравченя С.С. Применение препаратов цитопроTECTивного действия при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 1: 112—7.
3. Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш. Псориаз и метаболизм желчных кислот. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005; 4: 25—8.
4. Пritуло О.А. и др. Клинический эффект эссенциальных фосфолипидов (препарат «Ливенциале форте») в комплексном лечении некоторых форм псориаза. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2007; 2: 38—40.
5. Матусевич С.Л., Медведева И.В. Возможности использования адеметионина в терапии больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 6: 77—82.
6. Адаскевич В.П. *Диагностические индексы в дерматологии*. М.: Медицинская книга; 2004.
7. Грашин Р.А., Полякова А.В., Теличко И.Н. Активность про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах больных псориазом. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2011; 3 (35): 83—6.
8. Грашин Р.А., Полякова А.В., Теличко И.Н. Гепатоцитопротекторы в лечении больных псориазом и их влияние на тиолдисульфидный обмен. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012; 3 (39): 123—7.
9. Vijaykumar M.P., Adinath N.S., Shankargouda I. Oxidants and antioxidant status in psoriasis patients. *Biomedical Research*. 2010; 21(2): 221—3.
10. Zhou Q., Mrowietz U., Rustami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radical Biol. Med.* 2009; 47 (7): 891—905.
11. Boyd N. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: role of metabolic. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 1980; 7(2): 103—76.

REFERENCES

1. Vladimirova I.S., Monakhov K.N. Possibilities of increasing the effectiveness of the treatment of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010; 2: 58—2 (in Russian).
2. Bakulev A.N., Krauchenya S.S. Use of cytoprotective activity in psoriasis: a comparative clinical-laboratory and the evaluation of the effectiveness of the USG. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010; 1: 112—7 (in Russian).
3. Baltabaev M.K., Chamidov Sh.A., Valikhanov U.A., Chamidov F.Sh. Psoriasis and bile acid metabolism. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2005; 4: 25—8 (in Russian).
4. Pritulo O.A. et al. Clinical effect of essential phospholipids (substance «Livenciale Forte») in the treatment of some forms of psoriasis. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2007; 2: 38—40.
5. Matusевич S.L. Medvedeva I.V. Use ademetionin in therapy of psoriasis patients with pathology of the Hepatobiliary system. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010; 6: 77—82 (in Russian).
6. Adaskevich V.P. *Diagnostic indices in dermatology*. Moscow: Medical Book; 2004 (in Russian).
7. Grashin R. A., Polyakova A.V., Telychko I.N. Pro- and antioxidative activity in erythrocytes of patients with psoriasis. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii*. 2011; 3 (35): 83—6 (in Russian).
8. Grashin R.A., Polyakova A.V., Telychko I.N. Hepatocytoprotective drugs in the treatment of patients with psoriasis and their effects on thiol exchange. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii*. 2012; 3 (39): 123—7 (in Russian).
9. Vijaykumar M.P., Adinath N.S., Shankargouda I. Oxidants and antioxidant status in psoriasis patients. *Biomedical Research*. 2010; 21(2): 221—3.
10. Zhou Q., Mrowietz U., Rustami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radical Biol. Med.* 2009; 47 (7): 891—905.
11. Boyd N. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: role of meta-bolic. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 1980; 7(2): 103—76.

Поступила 04.12.13
Received 04.12.13