

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ

© *Сергеева О.М., Филиппенко Н.Г., Письменная Е.В.*

Кафедра дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: evpismennaya@yandex.ru

Под нашим наблюдением находилось 100 человек, больных псориазом. У больных была отмечена трансформация качества жизни, оцененная специальными шкалами, опросниками, анкетами и индексами. Нами было выявлено значительное снижение составляющих цифровое значение показателя качества жизни у больных псориазом. Применение балльной оценки в настоящем исследовании выявило психоэмоциональные нарушения у больных псориазом, наиболее часто встречаемые в практике. Установлено, что использование мексидола приводит к значительному улучшению течения псориаза, снижению активности воспалительного процесса, способствуя нормализации липидного состава сыворотки крови и антиоксидантной системы.

Ключевые слова: псориаз, мексидол, психоэмоциональные нарушения.

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF PSORIASIS THERAPY WITH MEXIDOL

Sergeeva O.M., Filippenko N.G., Pismennaya E.V.

Dermatovenerology Department of Kursk State Medical University, Kursk

We observed 100 patients with psoriasis and indicated the changes in the life quality by using the specific scales, questionnaires and indices. A significant decrease in the components of the life quality index has been revealed. By using the point system while estimating the results of our research we have revealed the most common psychoemotional disorders. The authors established that the administration of Mexidol results in a considerable improvement of the course of psoriasis and reduction in the activity of the inflammatory process contributing to the normalization of the lipid composition of the blood serum and antioxidant system.

Keywords: psoriasis, Mexidol, psychoemotional disorders.

Объём накопленных к настоящему времени экспериментальных и клинических исследований по проблеме псориаза позволяет проанализировать и обобщить эволюцию многочисленных подходов к пониманию причин и механизмов псориаза [1, 6, 8]. Формирование защитных эффектов адаптации обеспечивается активацией генетического аппарата, изменением метаболизма клетки, а также изменением функционирования практически всех основных систем организма [1, 3, 4]. Одним из компонентов быстрой реакции на стресс являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дисбаланс антиоксидантной системы (АОС). Известно, что в нормальных условиях жизнедеятельности клетки постоянно присутствует определенный уровень перекисного окисления липидов, индуцированный образованием активных форм кислорода [2, 8, 9]. Продукты ПОЛ могут являться как индукторами, так и первичными медиаторами стресса как особого состояния клетки, который может привести к повышению её резистентности [1, 5, 7, 8]. Перспективным в плане оптимизации фармакотерапии осложнённых форм псориаза, направленной на коррекцию окислительного стресса в организме больных, является изучение клинической эффек-

тивности и безопасности стандартной терапии в сочетании с мексидолом.

Целью исследования стало изучение эффективности использования препарата мексидол в комплексной терапии псориаза для коррекции нарушений перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на базе кафедры дерматовенерологии Курского медицинского университета, Курского областного кожно-венерологического диспансера.

Нами было отобрано 100 пациентов с различными формами псориаза в стадии прогрессирования процесса по классификации ВОЗ. Все больные прошли обследование, включающее общеклинические методы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, определение биохимических показателей крови.

Критериями включения пациентов в группу наблюдения являлись: наличие осложнённых форм псориаза (псориаз, псориазический артрит, псориазическая эритродермия); возраст пациентов от 20 до

60 лет; наличие не менее двух рецидивов в год; отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения, требующих поддерживающей медикаментозной терапии;

Все пациенты были разделены на две обследуемые группы, рандомизированные по полу, возрасту, течению заболевания, наличию сопутствующей патологии. В первой группе пациенты получали только традиционную терапию; во второй группе больным на фоне традиционной терапии был добавлен препарат, обладающий антиоксидантным действием (мексидол). Курсовая доза, применяемая в стадии прогрессирования, составляла 125 мг 3 раза в течение 14 дней с увеличением дозы до 250 мг при псориатическом артрите.

Снижение индекса PASI на 75% и более оценивалось как значительное клиническое улучшение, на 50% и более – как улучшение, на 25% и более – как незначительное улучшение. В обеих группах определяли биохимические показатели по общепринятым стандартным методикам. Выбор этих показателей обусловлен рекомендациями, приведенными в основных руководствах по клиническим биохимическим методам исследований.

Для определения исследуемых показателей ПОЛ (малонового диальдегида, ацилгидроперекиси, каталазы, супероксиддисмутаза, общей антиоксидантной активности) использовали сыворотку крови. У больных с различными формами псориаза ($n = 100$) и представителей контрольной группы ($n = 30$) были определены малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, общая антиокислительная активность, ацилгидроперекиси по специальным методикам. Определение малонового диальдегида (МДА) производили спектрофотометрически с помощью наборов «ТБК-Агат». Активность супероксиддисмутаза СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на определении степени торможения реакции автоокисления кверцетина. Активность каталазы оценивали методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Интенсивность окраски измеряли фотометрически при 410 нм. Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Определение ацилгидроперекиси (АГП) производили после экстракции смесью гептана и изопропанола спектрофотометрическим методом при длине волны 233 нм против контрольной пробы. Достоверность полученных результатов определяли с помощью парного и непарного t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для объективной оценки эффективности проводимого лечения обе клинические группы формировались таким образом, чтобы клинические дерматологические статусы представленных в них пациентов были сопоставимы.

При исследовании биохимических показателей всех образцов крови нами было отмечено увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных с псориатическим артритом (ПА) средней и высокой степени активности ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у больных псориазом и ПА низкой степени активности. У больных ПА средней и высокой степени активности отмечается снижение содержания альбумина сыворотки крови, которое зависит от возрастания степени активности суставного синдрома. Обнаружены статистически достоверные различия в уровне альбуминов сыворотки крови у больных псориазом и ПА средней и высокой степени активности ($p < 0,05$). Таким образом, при увеличении степени активности ПА увеличивается уровень ЩФ, снижается уровень альбумина, увеличивается уровень α 1-глобулинов и имеется тенденция к увеличению уровня β и γ -глобулинов по сравнению с показателями у больных псориазом, что можно использовать при ранней диагностике ПА.

В результате проведенного исследования нами выявлено увеличение содержания щелочной фосфатазы у больных с ПА (средней и высокой степени активности) по сравнению с аналогичными показателями у больных вульгарным псориазом. Другие часто назначаемые для обследования больных псориазом показатели (АЛТ, АСТ, билирубин) существенного прогностического значения при тяжелых формах псориаза не продемонстрировали. Их увеличение имело место при такой сопутствующей патологии, как хронический панкреатит, гепатиты различной этиологии, мочекаменная болезнь, хронический алкоголизм.

В целом уровень morbidity у исследуемых больных был относительно невысоким, что позволяло нам более адекватно оценивать влияние препарата на патогенетические звенья болезни. Все сопутствующие заболевания на момент обследования находились в стадии ремиссии и не нуждались в медикаментозной коррекции.

Исследование содержания показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в сыворотке крови больных псориазом, получавших только стандартное лечение и лечение с мексидолом, проводили до начала лечения и по его окончании. Исходные значения уровней МДА, АГП, СОД и каталазы в исследо-

ванных группах существенно не различались, что могло являться следствием правильно выполненной рандомизации статистической выборки (табл.).

Нами было выявлено, что псориазные эфлоресценции развивались на фоне интенсификации процессов перекисного окисления липидов в тканях и избыточного накопления вторичных токсических продуктов в организме, о чем свидетельствовало достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида в периферической крови обследованных лиц до $4,36 \pm 0,08$ мкмоль/л; $p < 0,05$ (в группе доноров – $2,76 \pm 0,21$ мкмоль/л). Следует подчеркнуть, что по мере увеличения распространенности и нарастания степени тяжести клинического течения псориаза нами констатируется дальнейшее усиление выраженности реакций свободнорадикального окисления в виде прогрессирующего повышения содержания малонового диальдегида в кровяном русле ($p < 0,05$).

Максимальные изменения уровня МДА ($4,36 \pm 0,08$ мкмоль/л; $p < 0,05$) отмечены у пациентов с псориазом и артритом, при оценке степени тяжести клинических проявлений заболевания индекс PASI у них составил 52,4. Пациенты отмечали выраженные боли в периферических суставах конечностей, их тугоподвижность и, в ряде случаев, явления деформации. При ремиссии, наступавшей после лечения, наблюдалось снижение показателей активности МДА в сыворотке крови, не достигавшей, однако, значений контрольной группы.

При исследовании значения ацилгидроперекисей в сыворотке крови отмечается достоверное увеличение АГП у больных псориазом и псориазом с эритродермией до лечения ($0,83 \pm 0,003$ усл. ед. и $0,77 \pm 0,005$ соответственно), при этом индекс PASI максимальным был у больных ПЭ. После стандартного лечения отмечается снижение показателей АГП до $0,58 \pm 0,005$ усл. ед. при ПА и $0,65 \pm 0,004$ усл. ед. при ПЭ, приближающихся к показателям в контрольной группе.

У пациентов второй группы в стадии регресса псориазного процесса (индекс PASI=18), при стихании болевой симптоматики в пораженных суставах, показатели МДА снижались до $3,78 \pm 0,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$), показатели АГП снижались до $0,58 \pm 0,005$ усл. ед. ($p < 0,05$). Содержание молекул средней массы в периферическом кровотоке было наиболее высоким при значениях индекса PASI ≥ 36 ($0,366 \pm 0,011$ усл. ед., $p < 0,005$).

Проведенные нами исследования указывают на то, что количественные значения индекса PASI находятся в прямой корреляционной зависимости с концентрацией МДА ($r = +0,72$; $p < 0,05$) у больных вульгарным псориазом, псориазом и артритом. По мере нарастания выраженности эндогенной интоксикации в организме больных псориазом увеличивается величина индекса PASI. При увеличении данного индекса проявления псориазного процесса манифестировали клинически в виде комплекса симптомов (слабость, разбитость, нарушение сна, высыпания, зуд, шелушение кожи).

Таблица

Содержание показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови больных распространенным псориазом

Группа больных		I		II	
Показатель		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА (мкмоль/л)	1	$3,88 \pm 0,11$	$2,96 \pm 0,13^*$	$3,95 \pm 0,07$	$2,83 \pm 0,07^{*,1}$
	2	$4,36 \pm 0,08$	$3,78 \pm 0,12^*$	$4,4 \pm 0,07$	$2,98 \pm 0,13^{*,1}$
	3	$4,27 \pm 0,17$	$3,69 \pm 0,05^*$	$4,3 \pm 0,05$	$2,88 \pm 0,03^{*,1}$
АГП (усл. ед.)	1	$0,62 \pm 0,001$	$0,52 \pm 0,002^*$	$0,64 \pm 0,002$	$0,47 \pm 0,001^{*,1}$
	2	$0,83 \pm 0,003$	$0,58 \pm 0,005$	$0,87 \pm 0,002$	$0,56 \pm 0,001^{*,1}$
	3	$0,77 \pm 0,005$	$0,65 \pm 0,004^*$	$0,75 \pm 0,002$	$0,52 \pm 0,003^{*,1}$
Каталаза (мкат/мл)	1	$12,25 \pm 0,03$	$12,65 \pm 0,04^*$	$12,3 \pm 0,02$	$16,65 \pm 0,05^{*,1}$
	2	$15,38 \pm 0,01$	$16,02 \pm 0,02^*$	$15,42 \pm 0,04$	$18,35 \pm 0,05^{*,1}$
	3	$15,73 \pm 0,14$	$16,12 \pm 0,15^*$	$15,82 \pm 0,18$	$18,73 \pm 0,21^{*,1}$
СОД усл. ед. / мл	1	$9,22 \pm 0,12$	$9,35 \pm 0,11^*$	$9,21 \pm 0,14$	$10,82 \pm 0,08^{*,1}$
	2	$10,12 \pm 0,13$	$10,32 \pm 0,17^*$	$10,1 \pm 0,11$	$11,3 \pm 0,13^{*,1}$
	3	$9,86 \pm 0,16$	$10,17 \pm 0,14^*$	$9,8 \pm 0,015$	$11,02 \pm 0,17^{*,1}$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения в каждой группе;

¹ - $p < 0,05$ в сравнении с показателями после лечения в первой группе

Условные обозначения:

АГП - ацилгидроперекись; МДА - малоновый диальдегид; СОД - супероксиддисмутаза; I - стандартное лечение; II - стандартное лечение + милдронат; 1 - распространенный псориаз; 2 - псориаз и артрит; 3 - псориаз и эритродермия.

В процессе проведения корреляционного анализа нами было установлено, что реакции свободнорадикального окисления при псориазе в фазе прогрессирования взаимосвязаны с эндогенным токсикозом ($r=+0,83$; $p<0,005$). По мере интенсификации процесса перекисного окисления липидов и прогрессирующего роста содержания вторичных продуктов липопероксидации в крови, степень выраженности эндотоксикоза увеличивается. В этой связи можно полагать, что индукция процессов перекисного окисления липидов является одним из механизмов развития эндотоксикоза, а по содержанию малонового диальдегида и ацилгидроперекисей в кровяном русле можно косвенно судить о степени выраженности эндотоксикоза при псориазе.

При ремиссии, наступавшей после стандартного лечения, наблюдалось снижение показателей активности МДА и АГП на 15% в сыворотке крови, а при лечении мексидолом - на 40%, не достигавшей, однако, значений контрольной группы.

В кровяном русле у больных активность ключевых компонентов антиокислительного пула - каталазы, супероксиддисмутазы и общей антиокислительной активности была существенно ниже значений в контроле (СОД - $3,01 \pm 0,02$ усл. ед. / мл, в контрольной группе - $4,9 \pm 0,82$ усл. ед. / мл; $p<0,025$).

Проведенное исследование показало, что реакция основного компонента системы биоантиоксидантов на усиление свободнорадикальных процессов при псориазе неоднозначна. Нарушения окислительно-восстановительного равновесия в липидах биологических мембран, сопровождающиеся накоплением продуктов пероксидации в тканях, сопровождались компенсаторным увеличением продукции супероксиддисмутазы, каталазы и увеличением общей антиокислительной активности. Необходимо отметить, что в обеих группах содержание всех показателей систем пероксидации до начала лечения значительно превышало, а показатели системы антиоксидантной защиты были значительно ниже, чем известные из литературы уровни у здоровых доноров [1, 5].

Нами отмечено, что наиболее отчетливое уменьшение площади пораженной псориазом кожи происходило у пациентов, принимающих мексидол в составе комплексной терапии. К концу курса терапии индекс PASI в общей группе больных, получавших мексидол, уменьшился на 71% в сравнении с его значением до начала лечения, тогда как на фоне стандартного лечения его снижение внутри группы составило 23%.

После стандартного лечения у больных площадь поражения кожи уменьшилась на 45% ($p<0,05$), интенсивность зуда - на 83% ($p<0,001$), выраженность эритемы - на 37% ($p<0,05$), шелу-

шение - на 62% ($p<0,01$), величина инфильтрации (утолщения) - на 51% ($p<0,01$).

Лечение с применением мексидола вызвало еще более значимые изменения исследованных показателей. Так, в данной группе больных площадь поражения кожи по окончании терапии уменьшилась в среднем на 73% ($p<0,001$), интенсивность зуда - на 90% ($p<0,001$), выраженность эритемы - на 61% ($p<0,01$), шелушение - на 85% ($p<0,001$), выраженность инфильтрации - на 78% ($p<0,001$).

Состояние, расцениваемое по данным объективного исследования как выздоровление, отмечалось у большинства пациентов (70%), получавших мексидол. На фоне стандартного лечения данный показатель достигался только в 37% случаев, и различия между исследуемыми группами имели достоверный характер. Увеличение количества выздоровлений на фоне использования мексидола вызвало снижение доли больных с признаками только улучшения состояния и полное отсутствие случаев неэффективной терапии. Напротив, среди пациентов, получавших только стандартное лечение, статистически достоверно преобладали пациенты с признаками улучшения клинической симптоматики. При этом в 20% случаев стандартная терапия оказалась неэффективной. Важным результатом работы явилось изменение сроков пребывания больных в стационаре. Так, продолжительность лечения на фоне использования мексидола составила $22,6 \pm 2,3$ койко-дня, а после стандартной терапии - $28,8 \pm 2,7$ койко-дня, что свидетельствует о сокращении сроков лечения (на 21,5%, $p<0,001$) в группе больных, принимавших данный препарат.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности мексидола на фоне традиционной терапии больных псориазом. Используемая схема способствует более раннему разрешению псориазных высыпаний на коже, благоприятно влияет на процессы восстановления, сокращает пребывание пациентов в стационаре, увеличивает длительность ремиссии.

Исследования, посвященные изучению уровня содержания в периферической крови компонентов системы ПОЛ и АОС, многочисленны и вместе с тем противоречивы [2]. В работах иностранных авторов отражено максимальное изменение уровня МДА и АГП у пациентов с псориазом, достоверно корректируемое под влиянием антиоксидантной терапии [8, 9]. В доступной литературе недостаточно сведений о влиянии мексидола на все звенья систем ПОЛ и АОС при прогрессирующей стадии псориаза, особенно осложненных форм, таких как псориазический артрит. Известно, однако, что при ре-

миссии, наступавшей после применения антиоксидантной терапии, наблюдается снижение показателей активности МДА и АГП не менее чем на 15-20%. Однако часто в такие схемы терапии включают сочетания с метотрексатом (5-20 мг/нед), который также может оказывать влияние на указанные показатели [2].

По результатам работы нами разработан алгоритм рациональной фармакотерапии больных псориазом. Для проведения рациональной фармакотерапии больных псориазом необходимо учитывать тяжесть псориатического процесса (с помощью индекса PASI), а также содержание в периферической крови компонентов системы ПОЛ и АОС.

Таким образом, комплексная терапия псориаза с применением мексидола у больных с активацией окислительного стресса является более эффективной, чем стандартное лечение, значительно снижает дерматологический индекс на 50% и сроки пребывания больных в стационаре. Использование мексидола в сочетании с традиционной терапией псориаза оказывает выраженное корригирующее влияние на показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Активация процессов свободно-радикального окисления (повышение концентрации малонового диальдегида, ацилгидроперексидов), ферментативная недостаточность системы биоантиоксидантов (снижение уровня общей антиоксидантной активности, каталазы), являются одними из важнейших патогенетических механизмов формирования псориатической болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров В.В.* Современные методы лечения псориаза // *Consilium medicum*. – 2006. – № 1. – С. 26–31.
2. *Катунина О.Р.* Иммуногистохимический анализ молекулярно-клеточных структур врожденного и адаптивного иммунитета у больных псориазом в процессе биологической терапии // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2011. – № 5. – С. 70–77.
3. *Кубанова А.А., Самсов В.А., Федоров С.М.* Новые аспекты в патогенезе и лечении псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2000. – № 4. – С. 27–31.
4. *Левшин Р.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В.* Современные представления об иммунопатогенезе псориатической болезни // *Курский науч.-практический вестн. «Человек и его здоровье»*. – 2007. – № 1. – С. 72–79.
5. *Молочков В.А., Бадюкин В.И., Альбанова В.А.* Псориаз и псориатический артрит. – М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 480 с.
6. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н.* Кожные и венерические болезни. Т. 2. – М.: Медицина, 1999. – 918 с.
7. *Шилов В.Н.* Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. – М.: Изд-во «Интерсигнал», 2006. – 786 с.
8. *Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber* Dlinoleoylphosphatidylcholine decreases acetaldehyde-induced TNF- generation in Kupffer cells of ethanol-fed rats // *Biochem and Biophysic Research Communications*. – 2002. – N 299. – P. 459–464.
9. *Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber* DLPC decreases TGF- β 1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MAPK in hepatic stellate cells // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2002. – N 283. – P. 1051–1061.