УДК 616.53-002.282:615.24

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ СЕМАКСА И ГЕПТОРА

© Косарева И.Н., Силина Л.В., Письменная Е.В.

Кафедра дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: evpismennaya@yandex.ru

Распространенность псориаза обуславливает актуальность поиска новых методов лечения данного дерматоза. В статье представлены результаты изучения клинической эффективности применения семакса и гептора при псориазе и его влияния на биохимические показатели, а также качество жизни пациентов. Установлено, что использование семакса и гептора приводит к значительному улучшению течения псориаза, снижению активности воспалительного процесса, способствуя нормализации липидного состава сыворотки крови за счет липотропного и мембраностабилизирующего действия.

Ключевые слова: псориаз, гепатобилиарная система, семакс, гептор.

ASSESSMENT OF CLINICAL SYMPTOMS AND THE INFLUENCE OF SEMAX AND HEPTOR ON PATIENTS WITH PSORIASIS

Kosareva I.N., Silina L.V., Pismennaya E.V.

Dermatovenerology Department of Kursk State Medical University, Kursk

The prevalence explains the urgency of searching for new methods of treating dermatosis. The article presents the results of investigating the clinical efficacy of the Semax and Heptor administration for psoriasis and its effect on the biochemical parameters as well as patients' quality of life. The authors have established that the administration of Semax and Heptor results in a considerable improvement of the psoriasis course and reduction in the activity of the inflammatory process contributing to the normalization of the lipid composition of the blood serum at the expense of the lipotropic and membrane stabilizing effect.

Keywords: psoriasis, hepatobiliary system, Semax, Heptor.

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости псориазом, в том числе тяжелыми формами дерматоза, плохо корригирующимися стандартными методами терапии [2, 3]. Известно, что в патогенезе заболевания важную роль играет разбалансировка звеньев антиоксидантной системы, нарушение перекисного окисления, выброс воспалительных цитокинов, образование аутоантител в ответ на повреждение кератиноцитов, накопление токсических метаболитов в коже и биологических средах организма. В связи с этим комплексная оценка участия различных звеньев обмена веществ в развитии псориазической болезни представляет интерес для объективизации клинических данных и оптимизации лечения больных [3, 5].

Опираясь на исследованные звенья патогенеза для повышения эффективности терапии псориаза в комплексную схему лечения в дополнение к стандартной терапии мы включили ноотропный препарат семакс и гепатопротектор, обладающий антидепрессивной активностью, гептор.

Семакс оказывает выраженное антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротективное и нейротрофическое действие. Препарат оказывает прямое действие на молекулярные триггерные механизмы, на нормализацию баланса цитокинов и на повышение уровня противовоспалительных факторов, снижая образование оксида азота, вы-

зывая торможение процессов перекисного окисления липидов, активации синтеза супероксиддисмутазы и снижение уровня циклического гуанинмонофосфата.

Гептор обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Восполняет дефицит адemetионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Участвует в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов; транссульфатирования - предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования. Через ряд каскадов биохимических реакций препарат способствует нормализации метаболических реакций в печени: способствует детоксикации желчных кислот, повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. При этом доказанный гепатопротекторный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение двух недель лечения [7].

Учитывая действие выбранных нами препаратов на указанные системы организма, которые в

той или иной степени затрагиваются при развитии псориазической болезни, их применение является перспективным в плане оптимизации терапии псориаза.

Целью нашей работы явилось изучение влияния комплексной терапии с включением семакса и гептора на различные подсистемы организма больных псориазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали 110 человек, которые составили 2 группы больных.

Общими критериями включения в группу наблюдения являлись: наличие у пациента псориаза в прогрессирующей стадии; возраст пациентов от 18 до 60 лет; наличие не менее двух рецидивов в год; отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения, требующих поддерживающей медикаментозной терапии; значение индекса PASI более 10 баллов; наличие информированного согласия на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований. Критерием исключения являлось отсутствие хотя бы одного из критериев включения.

Все группы были стандартизированы по полу, возрасту, течению заболевания, наличию сопутствующей патологии. Первая группа (50 человек) больных псориазом получала стандартную терапию «Стандарт медицинской помощи больным псориазом, утвержденный МЗ и СР РФ от 30.05.2006 г. № 433» (антигистаминные и гипосенсибилизирующие препараты – тиосульфат натрия, хлористый кальций, лоратадин, витамины группы В, А и Е, фолиевая и липоевая кислоты, пирогенал или аутогемотерапия, при суставном синдроме – нестероидные противовоспалительные средства, наружно – кортикостероидные мази, салициловый вазелин, физиопроцедуры) в комплексе с препаратом семакс в виде капель назальных 0,1% (по 2–3 капли в каждый носовой ход) 2 раза в день в течение 14 дней. Гептор назначали по 2 таблетки (800 мг) 2 раза в день (суточная доза — 1600 мг) – 14 дней.

Вторая группа (45 человек) больных псориазом получала аналогичную стандартную терапию без применения указанных препаратов.

Третья группа (20 человек) – контрольная группа, клинически здоровые люди того же возраста.

Нами были оценены следующие показатели системы перекисного окисления липидов: малоновый диальдегид (МДА, мкмоль/л), ацилгидроперекись (АГП, у.е.); антиоксидантной системы:

каталаза (мкат/мл), общая антиокислительная активность (ОАА, %), супероксиддисмутаза (СОД, у.е./мл). Проводили биохимический анализ крови (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГП, МЕ), аланинаминотрансфераза (АЛТ, МЕ), аспаратаминотрансфераза (АСТ, МЕ), холестерин (ХС, ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), билирубин общий (мкмоль/л), белок (г/л). Анализировали показатели общего анализа крови: лейкоциты (л, $\times 10^9$ /л), эозинофилы (э, %), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч).

Для объективного выявления динамики течения псориаза в первой и второй группах больных после лечения нами были проанализированы интегративные дерматологические индексы: PASI (индекс распространенности псориазических поражений и тяжести процесса), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, различия сравниваемых показателей определяли с помощью *t* критерия Стьюдента и считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение степени тяжести псориазического поражения по шкале PASI в процессе лечения семаксом выявило последовательное снижение количества баллов указанного индекса у всех больных (табл.1).

Среднее значение ДИКЖ после лечения семаксом снизилось в большей степени, чем при традиционной терапии. Это свидетельствует о более выраженном уменьшении негативного влияния псориаза на качество жизни в первой группе пациентов. Было отмечено, что цифровые значения сдвигов PASI, ДИКЖ в первой группе были больше, чем во второй, что говорит о более выраженной положительной динамике псориаза у пациентов, принимавших семакс, по сравнению с динамикой течения заболевания у больных, получавших лечение по традиционной методике.

В группе больных, получавших в составе комплексной терапии семакс и гептор, нивелирование основных симптомов (эритемы, инфильтрации, шелушения) было более интенсивным, чем у больных, лечившихся традиционно. Клинические проявления болезни в группе получавших комплексную фармакотерапию исчезли или уменьшились. Больные отмечали значительное уменьшение зуда. Клиническая динамика во второй группе была менее выражена, а в 8 случаях состояние осталось без перемен.

Средние значения лабораторных показателей больных псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

№№ п.п.	Показатель	Здоровые	До лечения	1 группа	2 группа
1	Общий белок, г/л	81,02 ± 0,35	76,95 ± 0,74	76,80 ± 1,59 [^]	83,50 ± 0,72
2	Альбумин	41,05 ± 0,18	39,95 ± 0,53	39,99 ± 0,57	43,46 ± 0,36*
3	Холестерин, ммоль/л	3,58 ± 0,09	4,58 ± 0,18	3,88 ± 0,12* [^]	4,73 ± 0,16*
4	Общий билирубин, мкмоль/л	12,08 ± 0,56	18,97 ± 0,48	15,33 ± 0,52* [^]	19,28 ± 0,48*
5	АЛТ, МЕ/мл	21,1 ± 0,74	31,31 ± 0,84	26,76 ± 0,29* [^]	31,61 ± 0,95
6	АСТ, МЕ/мл	20,68 ± 0,48	31,18 ± 0,89	25,45 ± 0,82* [^]	30,45 ± 0,85
7	ГГТ, МЕ	17,96 ± 0,61	32,83 ± 0,86	20,56 ± 0,73* [^]	28,78 ± 0,82*
8	Тимоловая проба	1,9 ± 0,19	4,65 ± 0,18	2,12 ± 0,12* [^]	3,89 ± 0,19*
9	Каталаза, мкат/мл	18,87 ± 0,39	10,28 ± 0,16	18,52 ± 0,29* [^]	12,82 ± 0,32*
10	ОАА, %	53,07 ± 0,57	41,23 ± 0,46	52,92 ± 0,23* [^]	43,03 ± 0,40
11	СОД, у.е./мл	11,21 ± 0,19	12,53 ± 0,14	11,61 ± 0,21* [^]	10,64 ± 0,13*
12	МДА, мкмоль/л	2,18 ± 0,31	4,53 ± 0,77	2,57 ± 0,23* [^]	3,43 ± 0,04*
13	АГП, у.е.	0,19 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,27 ± 0,29*	0,56 ± 0,07*
14	ДИКЖ		15,02 ± 0,24	5,6 ± 0,24* [^]	8,2 ± 0,12*

Примечание: 1. * - достоверность различий по сравнению с группой до лечения $p \leq 0,05$.

2. ^ - достоверность различий между первой и второй группами $p \leq 0,05$.

При исследовании биохимических показателей всех образцов крови нами было отмечено увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных с псориазом (ПА) средней и высокой степени активности ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у больных псориазом. 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 ($p < 0,05$). Таким образом, у больных псориазом увеличивается уровень ЩФ, снижается уровень альбумина, увеличивается уровень α -глобулинов и имеется тенденция к увеличению уровня β и γ -глобулинов по сравнению с показателями у больных псориазом, что можно использовать при ранней диагностике дерматоза.

В результате проведенного исследования нами выявлено увеличение содержания щелочной фосфатазы у больных с 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 семаксом, проводили до начала лечения и по его окончании. Исходные значения уровней МДА, АГП, СОД и каталазы в исследованных группах существенно не различались, что могло являться следствием правильно выполненной рандомизации статистической выборки.

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 более чем в 2 раза. 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 до лечения более чем в 3 раза. После стандартного лечения отмечается снижение показателей АГП до $0,56 \pm 0,07$ усл. ед.

У пациентов второй группы в стадию регресса псориазного процесса, при стихании болевой

симптоматики в пораженных суставах, показатели МДА снижались до $3,43 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,05$), показатели АГП снизились до $0,56 \pm 0,07$ усл.ед. ($p < 0,05$). Содержание молекул средней массы в периферическом кровотоке было наиболее высоким при высоких значениях индекса PASI.

Проведенные нами исследования указывают на то, что количественные значения индекса PASI находятся в прямой корреляционной зависимости с концентрацией МДА ($r = +0,81$; $p < 0,05$) у больных вульгарным псориазом. По мере нарастания выраженности эндогенной интоксикации в организме больных псориазом увеличивается величина индекса PASI.

В процессе проведения корреляционного анализа нами было установлено, что реакции свободнорадикального окисления при псориазе в фазе прогрессирования взаимосвязаны с эндогенным токсикозом ($r = +0,85$; $p < 0,005$). По мере интенсификации процесса перекисного окисления липидов и прогрессирующего роста содержания вторичных продуктов липопероксидации в крови, степень выраженности эндотоксикоза увеличивается. При ремиссии, наступившей после стандартного лечения, наблюдалось невыраженное снижение показателей активности МДА и АГП в сыворотке крови, а при лечении семаксом и гептором на 40%.

В кровяном русле у больных активность ключевых компонентов антиокислительной системы – каталазы, супероксиддисмутазы и общей антиокислительной активности была существенно ниже значений в контроле.

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 показателей системы антиоксидантной защиты были значительно ниже, чем известные из литературы уровни у здоровых доноров [2, 6].

Нами отмечено, что наиболее отчетливое уменьшение площади пораженной псориазом кожи происходило у пациентов, принимающих семакс, в составе комплексной терапии. К концу курса терапии индекс PASI в общей группе больных, получавших семакс значительно уменьшился в сравнении с его значением до начала лечения, тогда как на фоне стандартного лечения его снижение не было таким значительным.

Состояние, расцениваемое по данным объективного исследования как выздоровление, отмечалось у большинства пациентов (73%), получавших семакс и гептор. На фоне стандартного лечения данный показатель достигался только в 21% случаев и различия между исследуемыми группами имели достоверный характер. Увеличение количества случаев клинического выздоровления на фоне использования семакса и гептора вызвало снижение доли больных с признаками только улучшения состояния и полное отсутствие случаев неэффективной терапии [1, 7]. Среди пациентов, получавших только стандартное лечение, статистически достоверно преобладали пациенты с признаками улучшения клинической симптоматики. При этом в 23% случаев стандартная терапия оказалась неэффективной. Важным результатом работы явилось изменение сроков пребывания больных в стационаре. Так, продолжительность лечения на фоне использования семакса и гептора составила $21,4 \pm 1,1$ койко-дня, а после стандартной терапии – $34,5 \pm 2,3$ койко-дня, что свидетельствует о сокращении сроков лечения в группе больных, принимавших данные препараты.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, проведенные с семаксом, свидетельствуют о комплексности его механизма действия, доказанном и в нашей работе. Семакс не обладает гормональной активностью, однако сохраняет значительную часть спектра нейротропных эффектов природных меланокортинов. Важным дополнительным действием семакса для лечения псориазической болезни является его стресспротективная активность, подтвержденная различными исследованиями. Увеличение семаксом устойчивости организма к гипоксии способствует снижению скорости их прогрессирования и увеличению времени ремиссии болезни [1].

Похожие клинические исследования эффективности и безопасности применения препарата гептор подтверждают, что его применение приводит к уменьшению выраженности симптомов астеновегетативного и диспепсического синдромов, улучшению показателей белково-синтетической функции печени, уменьшению выраженности нарушений липидного обмена, положительной динамике биохимических показателей (ЩФ, ГГТ, АлАт, АсАт, билирубина), субъективному улучшению самочувствия пациентов [6, 7].

Таким образом, комплексная фармакотерапия псориаза с применением семакса и гептора у больных с активацией окислительного стресса является более эффективной, чем стандартное лечение, значительно снижает дерматологический индекс и сроки пребывания больных в стационаре. Использование данных препаратов оказывает

выраженное корригирующее влияние на показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Активация процессов свободнорадикального окисления (повышение концентрации малонового диальдегида, ацилгидроперекисей), ферментативная недостаточность системы биоантиоксидантов (снижение уровня общей антиоксидантной активности, каталазы), являются одними из важнейших патогенетических механизмов формирования клинической картины псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др.* Ноотропный аналог адренкортикотропина 4-10-Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журнал ВНД. – 1997. – Т. 47, вып. 3. – С. 420-430.
2. *Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. и др.* Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом (сообщение 1). // Рос журн. кожн. и вен. бол. – 1999. – № 2 – С. 11-14.
3. *Довжанский С.И.* Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол. – 2001. – № 3. – С. 12-13.
4. *Свицунов А.А., Бакулев А.Л., Шмеркевич А.Б.* Клинико-биохимические аспекты эндогенного токсикоза при псориазе и качество жизни больных // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 41-43.
5. *Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К.* Новые методы в лечении псориаза // Рус. мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 1326-1328.
6. *Mato J.M., Shelly C.Lu* Role of S-Adenosyl-L-Methionine in liver health and injury // Hepatology. – 2007. – N 45. – P. 1306-1312.
7. *Menter A, Smith C, Barker J.* Psoriasis. – NY: Health Press, 2004. – 104 p.