

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДЕМЕТИОНИНА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

С.Л. МАТУСЕВИЧ, И.В. МЕДВЕДЕВА

Possibility to use Ademetionine for the treatment of psoriatic patients with a pathology of the hepatobiliary system

S.L. MATUSEVICH, I.V. MEDVEDEVA

Об авторах:

С.Л. Матусевич — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», к.м.н.

И.В. Медведева — заведующая кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», д.м.н., профессор

У больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы обнаружено наличие синдрома эндогенной интоксикации, проявляющегося избыточным накоплением в плазме крови и моче веществ низкой и средней молекулярной массы, повышенного содержания в плазме крови малонового диальдегида и сниженного уровня α -токоферола. Применение в комплексной терапии данной категории больных адеметионина в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней в отличие от пациентов, получавших стандартную терапию, приводило к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания (величины индекса PASI), уменьшению в плазме крови и эритроцитах концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, снижению в плазме крови уровня малонового диальдегида и увеличению содержания α -токоферола.

Ключевые слова: псориаз, патология гепатобилиарной системы, эндогенная интоксикация, адеметионин.

The endogenous intoxication syndrome manifested in the form of excessive accumulation of low and mean molar mass substances in plasma and urine as well as increased blood plasma concentrations of malonic dialdehyde against the background of reduced alpha-tocopherol was revealed in psoriatic patients with the concomitant hepatobiliary system pathology. Application of Ademetionine in the dose of 800 mg per day for 15 days as a part of the complex therapy for such patients as opposed to the patients receiving standard therapy resulted in reliable reduction in the severity of clinical manifestations of the disease and PASI value as well as decrease in the concentration of low and mean molecular mass substances in plasma and erythrocytes, reduction in the blood plasma malonic dialdehyde concentration and increase in alpha-tocopherol.

Key words: psoriasis, hepatobiliary system pathology, endogenous intoxication, Ademetionine.

У 42—71% больных псориазом регистрируются изменения функционального состояния внутренних органов, в том числе органов гепатобилиарной системы (ГБС), проявляющиеся нарушением синтетической функции печени, повышением проницаемости мембран гепатоцитов, дисбалансом желчных кислот в желчи и сыворотке крови и коррелирующие с тяжестью клинических проявлений [1, 2]. Однако остается неясным, являются ли органные нарушения первичными или они есть следствие основного патологического процесса. Внутривнутрипеченочный холестаз, развивающийся при заболеваниях органов ГБС, а также возникающая вследствие холестаза эндогенная интоксикация (ЭИ) сопровождаются дефицитом адеметионина, играющего ключевую роль во всех метаболических процессах организма [3—5].

В этой связи представляется актуальным совершенствование терапии больных псориазом с наличием сопутствующей патологии ГБС путем применения препарата гептрал, основным действующим веществом которого является адеметионин. Целью исследования явилась оценка эффективности применения адеметионина в составе комплексной терапии больных псориазом с наличием сопутствующей патологии органов ГБС.

Материал и методы

Группу исследования составили 100 больных псориазом, в том числе 65 (65%) мужчин, 35 (35%) женщин. Наибольшее количество больных были в возрастной группе 30—39 лет — 39 (39%) человек, длительность заболевания более 10 лет была у 47 (47%) больных, частота рецидивов псориаза 3 раза в год — у 40 (40%), смешанная форма дерматоза (с обострениями независимо от времени года) — у 64 (64%) человек.

Критерии включения: наличие у больных псориазом патологии ГБС (жировая дистрофия пече-

ни, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический холецистит, хронический холангит, дискинезия желчевыводящих путей). Критерии исключения: беременность и период лактации у женщин, возраст моложе 18 лет, псориаз, эритродермия, артропатический псориаз, билиарная недостаточность, связанная с нарушением энергетической циркуляции желчных кислот, острая патология органов ГБС, поражение органов ГБС и/или других внутренних органов инфекционно-аллергического генеза.

У 65% наблюдавшихся больных выявлена сочетанная патология ГБС, у 7% имелась изолированная патология в виде жировой дистрофии печени, у 8% выявлен хронический холецистит, у 20% — дискинезия желчевыводящих путей. Индекс PASI варьировал от 1,6 до 40,9 балла (в среднем $23,54 \pm 1,74$ балла); у 65 (65%) больных псориазический процесс имел распространенный характер.

Контрольная группа была представлена 40 практически здоровыми лицами (13 женщин и 27 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст $34,2 \pm 9,8$ года. В группу контроля не включались лица с отягощенной наследственностью по дерматологическим и аутоиммунным заболеваниям. Забор материала для исследования в группе контроля проводился на базе ГОУ «Тюменская областная станция переливания крови».

Наличие ЭИ устанавливали путем определения уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) экстракционно-спектрофотометрическим методом. Высокомолекулярные вещества в плазме крови, эритроцитах и моче осаждались 15% раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Расчет конечного результата производили на основании измерения площади фигуры, образованной полученными значениями экстинкций для каждого типа ВНСММ плазмы (пл), эритроцитов (эр) и мочи (м) путем умножения суммы значений экстинкций на шаг длины волны. Содержание ВНСММ выражали в условных единицах (усл. ед.). С целью увеличения информативности были введены расчетные показатели: K_0 — общий пул ВНСММ в плазме $(E_{242} + E_{254} + E_{282}) \cdot 40$ (в усл. ед.); K_k — катоболический пул плазмы $(E_{242} + E_{254}) \cdot 12$ (в усл. ед.); $K_k \%$ — отношение катоболического пула плазмы к общему $K_k / K_0 \cdot 100$ (в %); $K_{пл}$ — интенсивность катоболических процессов в плазме $(E_{242} + E_{254}) / (E_{242} + E_{254} + E_{282})$ (в усл. ед.); K_1 — показатель распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов $(E_{242} + E_{254} + E_{282})_{пл} / (E_{242} + E_{254} + E_{282})_{эр}$ (в усл. ед.); K_2 — коэффициент элиминации, характеризующий способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза $(E_{236} + E_{254} + E_{282})_м / (E_{242} + E_{254} + E_{282})_{пл} + (E_{242} + E_{254} + E_{282})_{эр}$, где E_{236} , E_{254} , E_{282} — оптическая плотность ТХУ-экстрактов плазмы, эритроцитов и мочи на соответствующих длинах волн.

Исследования содержания в плазме крови продуктов липопероксидации — малонового диальдегида (МДА) и показателя антиоксидантной системы — α -токоферола выполнены хемилуминесцентным методом.

Статистическую обработку результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами, а также с помощью критерия Стьюдента с использованием статистического пакета программ SPSS 7.5. Степень взаимосвязи различных параметров оценивали по критерию корреляционных связей Пирсона. Показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе обнаружено, что у больных псориазом с наличием сочетанной патологии органов ГБС индекс PASI был статистически значимо выше, чем в группе больных с изолированным поражением ГБС ($24,5 \pm 1,05$ балла и $16,6 \pm 1,11$ балла соответственно; $p < 0,05$).

Как у мужчин, так и у женщин, больных псориазом с наличием патологии ГБС выявлены повышенное содержание ВНСММ в плазме крови и пониженный их уровень на гликокаликсе эритроцитов (табл. 1; $p < 0,05$). По-видимому, на фоне длительного течения псориаза в сочетании с хронической патологией ГБС развивается умеренная ЭИ с компенсаторным напряжением органов детоксикации.

У больных псориазом нами обнаружен повышенный уровень продуктов катаболизма в плазме крови ($K_{пл}$). Необходимо отметить, что у здоровых людей катоболический пул веществ ($K_k \%$) не должен превышать 10—15% от общего количества ВНСММ в плазме крови. Этот показатель является одним из самых информативных, и его величина коррелирует с клиническими проявлениями эндогенной интоксикации [5]. Катоболический пул веществ у больных псориазом с наличием патологии ГБС составил у мужчин 16,4%, у женщин — 16,2%, что было выше, чем у здоровых лиц. Эти данные свидетельствуют о напряжении работы органов детоксикации (печени и почек) и наличии латентной фазы эндотоксикоза. С учетом изменения показателя K_2 , характеризующего состоятельность элиминации ВНСММ почками, можно предположить, что процесс элиминации ВНСММ почками у больных псориазом с наличием патологии ГБС находится в стадии компенсации.

Хотя общий пул ВНСММ в эритроцитах больных псориазом был меньше, чем в контрольной группе, по всей видимости длительное (даже умеренное) воздействие токсичных компонентов оказывало влияние на процессы перераспределения ВНСММ между белками плазмы и гликокаликсом эритроцитов, что выражалось в достоверном увеличении коэффициента K_1 и свидетельствовало о развитии эндотокси-

Таблица 1

Показатели ВНСММ в плазме, эритроцитах и моче здоровых добровольцев и больных псориазом с наличием патологии ГБС ($M \pm m$)

	Контрольная группа		Больные псориазом	
	мужчины		женщины	
Общий пул ВНСММ, усл. ед.				
Плазма	20,5 ± 0,33	24,8 ± 0,40*, **	15,52 ± 0,42	21,6 ± 0,39*, **
Эритроциты	59,24 ± 0,56	53,6 ± 0,49*, **	59,8 ± 0,47	45,2 ± 0,43*, **
Моча	64,28 ± 1,93	72,8 ± 1,16*, **	69,36 ± 1,61	61,6 ± 1,41*, **
Расчетные показатели, усл. ед.				
Ко	20,5 ± 2,3	24,86 ± 2,911*	20,0 ± 2,40	21,60 ± 2,40*
Кк	2,90 ± 0,30	4,07 ± 0,077*	2,91 ± 0,320	3,49 ± 0,355*
Кк%	14,0	16,4*	14,5	16,2*
Кпл	0,61 ± 0,06	0,71 ± 0,078*	0,43 ± 0,047	0,70 ± 0,074*
К1	0,35 ± 0,041	0,47 ± 0,051*	0,33 ± 0,036	0,37 ± 0,039*
К2	0,76 ± 0,075	0,95 ± 0,114*	0,84 ± 0,094	0,95 ± 0,093*

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении показателей у мужчин или женщин в группе больных и контрольной группе; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в группе больных.

коза. Коэффициент К1 может служить объективным показателем ранней диагностики эндотоксикоза (до появления изменений в моче и развития декомпенсации органов детоксикации).

При корреляционном анализе у больных, имеющих патологию ГБС, выявлены умеренные и слабые корреляционные связи тяжести клинических проявлений псориаза (индекса PASI) с показателями выраженности эндотоксикоза, определяемыми спектральным анализом, и коэффициентами, характеризующими механизм и стадию ЭИ (табл. 2).

При оценке содержания продуктов липопероксидации установлено, что в группе пациентов с псориазом и патологией ГБС уровень МДА в 2,5 раза

превышал таковой у здоровых лиц (соответственно 7, 65 ± 1,93* и 2,59 ± 0,8 ммоль/л; $p < 0,05$), а концентрация α -токоферола была в 1,8 раза ниже уровня контрольной группы (соответственно 10,0 ± 2,73 и 18,5 ± 0,72 ммоль/л; $p < 0,05$).

Терапию больных проводили в соответствии со стандартами лечения псориаза. Сравнительный анализ частоты использования лекарственных средств методом χ^2 в группах, получавших стандартную медикаментозную терапию и комбинированную терапию с применением адаметионина, статистически достоверных различий не выявил. Инъекции 30% раствора тиосульфата натрия (10 мл) получали соответственно 86,3 и 96,3% па-

Таблица 2

Характеристика корреляционных связей между тяжестью клинических проявлений псориаза (индексом PASI) и показателями синдрома ЭИ

Индекс PASI	Показатели эндотоксикоза	r	p
		Ко	0,417
	Кк	0,4328	< 0,05
	Кк%	0,352	< 0,05
	Кпл	0,3599	< 0,05
	К1	0,0494	< 0,05
	К2	0,0601	< 0,05

Примечание. r — коэффициент корреляции Спирмена.

циентов, 10% раствора глюконата кальция (5 мл) — 94,1 и 94,4. Кроме того, медикаментозная терапия включала в себя инъекции 10% раствора хлорида кальция (соответственно у 9,8 и 11,1% больных), витамин А по 33 000 МЕ 3 раза в день (соответственно у 92,2 и 98,2% больных), витамин Е по 100 мг 2 раза в день (соответственно у 90,2 и 87,0% больных), витамин С 5% 3 мл (соответственно у 33,3 и 25,9% больных) и витамин В₁₂ по 500 ЕД (соответственно у 33,3 и 40,8 больных), супрастин по 0,025 г 3 раза в день (соответственно у 84,3 и 87,0% больных) и никотиновую кислоту 1% 1 мл (соответственно у 23,5 и 18,5% больных). Для наружной терапии использовали 2% салициловую мазь (соответственно у 90,2 и 98,2% больных), преднизолоновую мазь (соответственно у 49,0 и 59,3% больных), «Акридерм СК» (соответственно у 58,8 и 48,2% больных) и «Адвантан» (соответственно у 11,8 и 14,8% больных). Из физиопроцедур назначали дарсонвализацию № 10 на волосистую часть головы (соответственно у 31,8 и 25,9% больных), УФ-облучение № 10 (соответственно у 25,5 и 20,4% больных).

Препарат адеметионин (Гептрал, Эббот) применяли перорально в дозе 800 мг/сут. в течение 15 дней. Оценку эффективности лечения осуществляли по динамике индекса PASI (индекса тяжести поражения) после лечения. В результате проведенных исследований в группе больных, получивших адеметионин, выявлено более значимое снижение индекса PASI ($p = 0,00069$) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию (см. рис.). По нашему мнению, такое более выраженное действие комбинированного лечения с использованием адеметионина на клиническую картину заболевания

связано со способностью данного препарата купировать проявления синдрома внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных псориазом с патологией ГБС, что доказано многочисленными клиническими исследованиями [6, 7].

Подтверждением данного предположения служат полученные нами результаты повторного исследования показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты, а также маркеров синдрома эндогенной интоксикации, проведенного после курса комбинированной терапии с применением адеметионина. В группе больных, получавших стандартную терапию, динамики показателей МДА и α -токоферола не отмечено ($p > 0,05$). В группе, получавшей комбинированную терапию с применением препарата адеметионин (Гептрал), отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня МДА (до $6,2 \pm 2,08$ ммоль/л) и повышение содержания α -токоферола (до $12,2 \pm 3,76$ ммоль/л) относительно исходных значений. В группе больных с патологией органов ГБС, сопровождавшейся, по данным УЗИ, увеличением размеров печени (жировая дистрофия печени, жировая дистрофия печени в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей, дискинезия желчевыводящих путей в сочетании с хроническим гепатитом, хронический гепатит в сочетании с хроническим панкреатитом), терапия с применением адеметионина к 15-му дню лечения у 5 (4 мужчины, 1 женщина) из 11 пациентов привела к нормализации размеров печени.

На фоне стабилизации и регресса кожного процесса, снижения уровня МДА и тенденции к увеличению концентрации α -токоферола у больных,

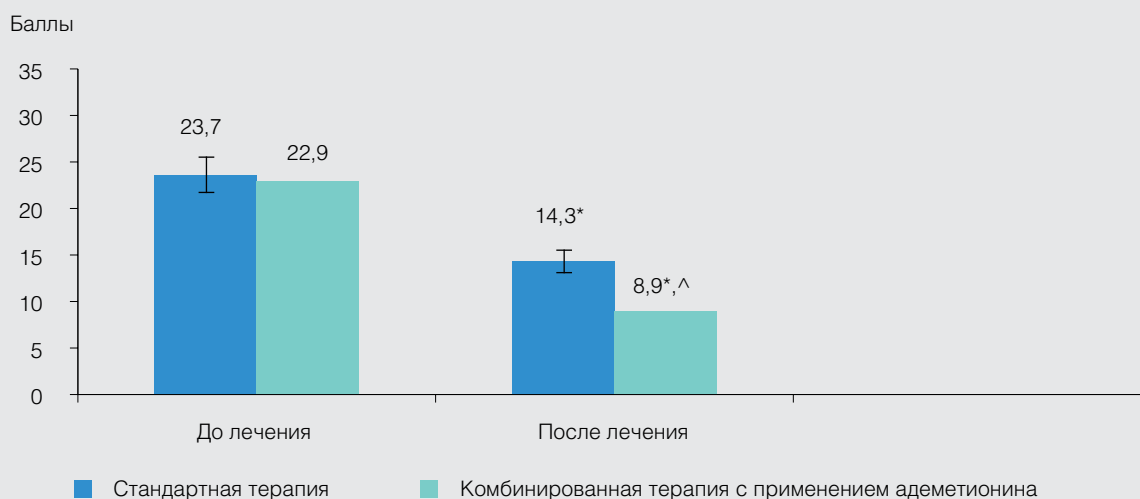


Рис. 1. Динамика индекса PASI у больных псориазом с патологией ГБС после стандартной терапии и комбинированной терапии с применением адеметионина ($M \pm m$). * — достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах до и после лечения (критерий Вилкоксона); ^ — достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами после лечения (U-критерий Манна — Уитни)

получавших в комплексной терапии адеметионин (табл. 3), увеличилось содержание в моче ВНСММ, а количество ВНСММ в плазме и эритроцитах достоверно уменьшилось ($p < 0,05$). В группе больных, получавших только стандартную терапию, динамики содержания ВНСММ не отмечено.

Таким образом, введение в комплекс традиционной базисной терапии адеметионина у больных псориазом с патологией органов ГБС значительно повлияло на эффективность лечения. Это объясняется механизмом действия адеметионина, который восстанавливает в печени нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальные мембраны клеток, а также снижает продукцию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α . [8, 9]. В результате повышения детоксикационной функции печени у пациентов, получавших адеметионин в комплексной терапии, после лечения наблюдалось более значительное снижение индекса PASI по сравнению с больными, которым проводилась стандартная терапия.

Выводы

1. Для больных псориазом с сопутствующей патологией ГБС характерно развитие синдрома ЭИ, проявляющегося избыточным накоплением ВНСММ в плазме и моче, уровень которых свидетельствует о латентной фазе эндотоксикоза.

2. У больных псориазом с сопутствующей патологией ГБС отмечается активация процессов пероксидации липидов, характеризующаяся повышенным содержанием в плазме крови МДА на фоне снижения уровня α -токоферола.

3. Включение в комплексную терапию больных псориазом с сопутствующей патологией ГБС адеметионина в виде перорального приема в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней приводит к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания, оцененных с помощью интегрального индекса PASI, а также уменьшению в плазме крови и эритроцитах концентрации ВНСММ, снижению в плазме уровня МДА и увеличению содержания α -токоферола в отличие от пациентов, получающих

Таблица 3

Уровень ВНСММ по данным спектрального анализа в плазме, эритроцитах и моче у больных псориазом с патологией ГБС до и после комбинированной терапии с применением адеметионина ($M \pm m$)

Показатель ВНСММ, усл. ед.	До лечения		После лечения	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Плазма				
Е 242	0,14 ± 0,010	0,10 ± 0,007*	0,13 ± 0,009	0,08 ± 0,007**, #
Е 254	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,02*	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,014#
Е 282	0,28 ± 0,018	0,27 ± 0,029*	0,25 ± 0,01	0,24 ± 0,02**, #
Эритроциты				
Е 242	0,19 ± 0,021	0,19 ± 0,021	0,18 ± 0,016	0,14 ± 0,001**, #
Е 254	0,87 ± 0,02	0,72 ± 0,08*	0,70 ± 0,038	0,70 ± 0,064#
Е 282	0,28 ± 0,02	0,24 ± 0,028*	0,25 ± 0,008	0,24 ± 0,02**
Моча				
Е 236	0,70 ± 0,016	0,67 ± 0,011*	0,58 ± 0,06	0,56 ± 0,054**, #
Е 254	0,52 ± 0,031	0,64 ± 0,005*	0,44 ± 0,05	0,39 ± 0,015**, #
Е 282	0,60 ± 0,022	0,67 ± 0,011*	0,52 ± 0,062	0,41 ± 0,014**, #
Расчетные коэффициенты ЭИ, усл. ед.				
Ко	24,8 ± 2,9	21,7 ± 1,6*	21,6 ± 2,4	19,2 ± 2,09**, #
Кк	4,07 ± 0,077	3,30 ± 0,29*	3,49 ± 0,355	2,93 ± 0,260**, #
Кк%	16,4	15,21*	16,2	14,96**, #
Кпл	0,71 ± 0,078	0,62 ± 0,056*	0,70 ± 0,074	0,60 ± 0,043**, #
К1	0,47 ± 0,051	1,14 ± 0,108*	0,37 ± 0,039	0,89 ± 0,071**, #
К2	0,95 ± 0,114	0,47 ± 0,039*	0,95 ± 0,093	0,45 ± 0,039**, #

Примечание. Значимость различий $p < 0,05$ при сравнении показателей: * в группе мужчин до и после лечения; ** в группе женщин до и после лечения; # — между группами мужчин и женщин.

только стандартную терапию, при которой подобной положительной динамики не наблюдается.

Литература

1. Langley R.G.V. Krueger G. G., Griffiths C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64: 18–23.
2. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни в 2 томах. Издательство Медицина, 2006.
3. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции. *Вестн. дерматол.* 2001; 5: 40–43.
4. Копытова Т.В., Химкина Л.Н., Суздальцева И.В. Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами. *Соврем. пробл. дерматовенерол. иммунол. и врач. косметол.* 2009; 2: 10–13.
5. Бурневич Э.З., Шаницына С.Е. Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Гепатологический форум. М.*, 2006:15–20.
6. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клин. мед.*, 1998; 10: 45–48.
7. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60:123–126.
8. Galan A. I., Minoz M. E., Palomero J. et al. Role of S-adenosylmethionine on the hepa-tobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine A treatment. *J. Physiol Bio-chem* 2000;56:189–200.
9. McClain CJ, Hill DB, Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27:185–192.