

ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В СОЧЕТАНИИ С ПСОРИАЗОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЕМЕТИОН

С.Л. Матусевич*, С.И. Матаев

*Тюменская государственная медицинская академия,
ФГУ НЦ ПИПП ТюмНЦ СО РАМН, г. Тюмень

Включение в комплексную терапию данной категории больных адеметионина (Гептрал, ф. Эббот) в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней приводит к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания (PASI), уменьшению концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, малонового диальдегида и увеличению содержания альфа-токоферола, относительно пациентов получающих только базисную терапию.

Ключевые слова: псориаз, адеметионин.

Актуальность. При псориазе у 42–71 % больных регистрируются изменения функционального состояния внутренних органов, в том числе органов гепато-билиарной системы (ГБС), проявляющееся в нарушении синтетической функции печени, повышении проницаемости мембран гепатоцитов, дисбалансе желчных кислот желчи и сыворотки крови, коррелирующих с тяжестью течения процесса [2, 3, 5]. Однако остается неясным, являются ли органные нарушения первичными или они являются следствием патологического процесса. В этой связи актуальным представляется совершенствование терапии псориаза на фоне патологии ГБС с применением препарата гептрал, основным действующим веществом которого является адеметионин. Так как, внутрипеченочный холестаз, развивающийся при заболеваниях органов ГБС и как следствие – развитие эндогенной интоксикации (ЭИ), сопровождаются дефицитом адеметионина, играющего ключевую роль во всех метаболических процессах организма [1, 3].

Цель исследования: оценить клинико-метаболическую эффективность включения адеметионина в состав комплексной терапии больных псориазом в сочетании с патологией органов гепато-билиарной системы.

Материалы и методы: Группу исследования составили 100 больных псориазом с патологией ГБС, из них 65 мужчин (65 %), 35 женщин (35 %). Наибольший удельный вес составили больные в возрасте 30–39 лет – 39 человек (39 %), давностью заболевания более 10 лет – 47 больных (47 %), с частотой рецидивов 3 раза в год – 40 человек (40 %), смешанной формой псориаза (с обострениями независимо от времени года) – 64 человека (64 %).

Критерии включения: больные псориазом с патологией гепато-билиарной системы (жировая дистрофия печени, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический холецистит, хронический холангит, дискинезии желчевыводящих путей). Кри-

терии исключения: беременность и период лактации у женщин, лица моложе 18 лет, псориаз эритродермия, артропатический псориаз, больные псориазом и билиарной недостаточностью, связанной с нарушением энергетической циркуляции желчных кислот, острая патология органов гепато-билиарной системы, больные псориазом с поражением органов гепато-билиарной системы и внутренних органов инфекционно-аллергического генеза.

В группе больных псориазом (n = 100) в 65 % выявлена сочетанная патология ГБС, в 7 % имелась изолированная патология в виде жировой дистрофии печени, в 8 % случаев больных выявлен хронический холецистит, в 20 % случаев – дискинезия желчевыводящих путей. Индекс PASI варьировал от 1,6 до 40,9 баллов ($15,54 \pm 1,74$); у 65 больных (65 %), процесс имел распространенный характер.

Наличие ЭИ оценивалось путем определения уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) экстракционно-спектрофотометрическим методом. Высокомолекулярные вещества в плазме крови, эритроцитах и моче осаждались 15 % трихлоруксусной кислотой (ТХУ). Расчет конечного результата производили путем интегрального измерения площади фигуры, образованной полученными значениями экстинкций для каждого типа определения ВНСММ плазмы (пл), эритроцитов (эр), мочи (м) путем умножения суммы полученных значений экстинкций на шаг длины волны в условных единицах (у.е.). С целью увеличения информативности введены расчетные показатели: K_0 – общий пул ВНСММ в плазме = $(E_{242} + E_{254} + E_{282}) \times 40$, у.е.; K_k – величину катаболического пула плазмы = $(E_{242} + E_{254}) \times 12$, у.е.; $K_k \%$ – катаболический пул плазмы в процентах от общего = $K_k / K_0 \times 100 \%$; $K_{пл}$ – интенсивность катаболических процессов в плазме = $(E_{242} + E_{254}) / (E_{254} + E_{282})$, у.е.; 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., у.е.; K2 – коэффициент элиминации, характеризующий способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза = (E 236 + E 254 + E 282) моча / (E 242 + E 254 + E 282) плазма + (E 242 + E 254 + E 282) эритроциты, где E 236, E 254, E 282 оптическая плотность ТХУ-экстрактов плазмы, эритроцитов и мочи на соответствующих длинах волн.

Хемиллюминесцентным методом проведены исследования продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) в плазме и показателей антиоксидантной системы – α -токоферола (α -ТФ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов, а также критерия Стьюдента, входящих в статистический пакет SPSS 7.5. Степень взаимосвязей различных параметров оценивалась по критерию корреляционных связей Пирсона. Показатели представлены в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение: При сравнительном анализе обнаружено, что у пациентов с псориазом при сочетанной патологии органов ГБС (65 %) индекс PASI составил $24,5 \pm 1,05$ балла, в группе больных с изолированным поражением ГБС (жировая дистрофия печени, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей) – $6,6 \pm 1,11$ баллов, что достоверно ниже ($p < 0,05$).

Анализируя уровень общего пула ВНСММ в плазме, эритроцитах, моче у больных псориазом на фоне патологии ГБС (табл. 1), можно отметить повышенное содержание ВНСММ в плазме, при этом содержание ВНСММ на эритроцитах больных псориазом достоверно снижено ($p < 0,05$), как у мужчин, так и у женщин. По-видимому, на фоне хронического течения псориаза в сочетании с хронической патологией ГБС, происходит длительно умеренное воздействие эндотоксических компонентов с компенсаторным напряжением органов детоксикации.

На фоне хронического течения псориаза рас-

тет уровень продуктов катаболизма в плазме (Кпл), необходимо отметить, что катаболический пул веществ (Кк %) в норме не должен превышать 10–15 % от общего количества ВНСММ в плазме крови. Этот показатель является одним из самых информативных и его значение коррелирует с клинической картиной выраженности эндогенной интоксикации [5]. Катаболический пул веществ у больных псориазом с патологией ГБС составил у мужчин 16,4 %, у женщин – 16,2 %, что выше критического уровня. Это подчеркивает имеющееся напряжение работы органов детоксикации (печень и почки) и свидетельствует о латентной фазе эндотоксикоза. С учетом показателя K2, характеризующего состоятельность элиминации ВНСММ почками можно отметить, что процесс элиминации ВНСММ почками у больных псориазом с патологией ГБС находится в стадии компенсации.

Несмотря на то, что общий пул ВНСММ на эритроцитах у больных псориазом ниже критических показателей на фоне увеличения ВНСММ в плазме, длительное (даже умеренное) воздействие токсических компонентов оказывает влияние на процессы перераспределения ВНСММ между белками плазмы и гликокаликсом эритроцитов, что качественно выражено коэффициентом K1. Коэффициент K1, характеризующий перераспределение ВНСММ между плазмой и эритроцитами у больных псориазом с патологией ГПС, достоверно выше, что доказывает развитие эндотоксикоза у больных с хроническим течением болезни и может служить объективным показателем его ранней диагностики (до изменения концентрации мочи, а значит до состояния декомпенсации органов детоксикации).

Тяжесть течения псориазической болезни, выраженная индексом PASI у больных с патологией ГБС коррелирует с показателями выраженности эндотоксикоза, определяемыми данными спектрального анализа и коэффициентами, характеризующими механизм и стадию ЭИ (табл. 2).

Таблица 1

Особенности синдрома эндогенной интоксикации у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы ($M \pm m$)

	Мужчины		Женщины	
	Контрольная группа	Больные псориазом	Контрольная группа	Больные псориазом
Общий пул ВНСММ, у.е. плазма	$20,5 \pm 0,33$	$24,8 \pm 0,40^*$; **	$15,52 \pm 0,42$	$21,6 \pm 0,39^*$; **
эритроциты	$59,24 \pm 0,56$	$53,6 \pm 0,49^*$; **	$59,8 \pm 0,47$	$45,2 \pm 0,43^*$; **
моча	$64,28 \pm 1,93$	$72,8 \pm 1,16^*$; **	$69,36 \pm 1,61$	$61,6 \pm 1,41^*$; **
Ко	$20,5 \pm 2,3$	$24,86 \pm 2,911^*$	$20,0 \pm 2,40$	$21,60 \pm 2,40^*$
Кк	$2,90 \pm 0,30$	$4,07 \pm 0,077^*$	$2,91 \pm 0,320$	$3,49 \pm 0,355^*$
Кк%	14,0 %	16,4 %*	14,5 %	16,2 %*
Кпл	$0,61 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,078^*$	$0,43 \pm 0,047$	$0,70 \pm 0,074^*$
K1	$0,35 \pm 0,041$	$0,47 \pm 0,051^*$	$0,33 \pm 0,036$	$0,37 \pm 0,039^*$
K2	$0,76 \pm 0,075$	$0,95 \pm 0,114^*$	$0,84 \pm 0,094$	$0,95 \pm 0,093^*$

Примечание. Статистическая достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – соответствующих параметров у мужчин, больных псориазом с контрольной группой и у женщин, больных псориазом с контрольной группой; ** – между группами по полу.

Таблица 2
Характеристика корреляционных взаимосвязей
между выраженностью синдрома
эндогенной интоксикации
и клиническими проявлениями псориаза

Категории	ВНСММ	PASI (индекс корреляции r)
Коэффициенты выраженности ЭТ	К _о	0,417*
	К _к	0,4328*
	К _{к%}	0,352*
	К _{пл}	0,3599*
	К ₁	0,0494*
	К ₂	0,0601*

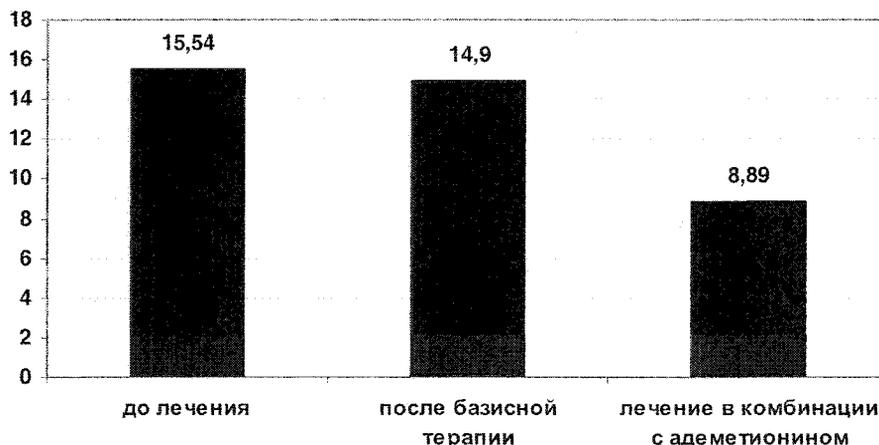
Примечание. * – статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции, где E242, E254, E282 спектры длин волн, на которых регистрируются вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме, эритроцитах, моче; К_о, К_к, К_{к%}, К_{пл}, К₁, К₂ – коэффициенты, характеризующие механизм и стадии эндотоксикоза; PASI – индекс выраженности тяжести течения кожного процесса.

При оценке содержания продуктов липопероксидации установлено, что в группе пациентов с псориазом на фоне патологии ГБС, содержание МДА составляет $7,65 \pm 1,93^*$ ммоль/л, что выше уровня контрольной группы в 2,9 раза ($2,59 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,05$), при этом у данной категории больных содержание α -ТФ ниже уровня контрольной группы ($18,5 \pm 0,72$ ммоль/л) в 1,8 раза ($p < 0,05$) и составляет $10,00 \pm 2,73$ ммоль/л.

В лечении больных псориазом в качестве базовой терапии использовались средства, направленные на элиминацию комплексов антиген / антитело, токсических метаболитов. Больные получали детоксикационную, десенсибилизирующую, энтеросорбентную терапию, кроме того, использовалась неспецифическая иммунотерапия (пирогенал, продигозан, левомизол, метилурацил, спленин, аутогемотерапия, диуцифон и др.). Всем

больным применялась витаминотерапия, активно влияющая на метаболические функции (витамины комплекса В, А, С, Р, D) в комбинации с адаптогенами (элеутерококк, аралия, радиола, заманиха и др.) и варианты УФ терапии (УФО, длинноволновое УФО в сочетании с фотосенсибилизаторами – селективная и комплексная фотохимиотерапия).

Оценка клиничко-метаболической эффективности проведена через 15 дней лечения ($n = 40$), препарат назначался в дозе 800 мг/сут (Гептрал, ф. Эббот). За объективный показатель течения псориазического процесса в динамике принят индекс PASI – индекс тяжести поражения. При сравнении индекса PASI у больных псориазом до и после базисной терапии и терапии с адеметионином в комплексе с базисной терапией, выявлено достоверное снижение индекса PASI ($p = 0,00069$) группе больных псориазом с патологией ГБС, получивших адеметионин (см. рисунок). По нашему мнению, данное положительное действие адеметионина на клинические проявления заболевания связано с его фармакодинамическими эффектами: антиоксидантный, детоксирующий, холеретический, холекинетический, регенерирующий, антифиброзирующий, нейропротективный. Подтверждением данному предположению служат результаты повторного исследования процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты и маркеров синдрома эндогенной интоксикации, через 15 дней использования адеметионина в составе комплексной терапии. В группе больных, получавших стандартную базовую терапию, динамики изменения показателей МДА и ТФ не отмечено ($p > 0,05$). В группе с применением препарата адеметионин (Гептрал) в базовой терапии (800 мг в сутки 15 дней) наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение МДА (до $6,20 \pm 2,08$ ммоль/л) и рост содержания α -ТФ (до $12,2 \pm 3,76$ ммоль/л), относительно исходных значений. В группе больных с патологией органов ГБС, сопровождающейся увеличением размеров печени по данным УЗИ (жировая дистрофия печени, жировая дистрофия печени в



Динамика индекса PASI у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы
после базисной терапии и терапии с адеметионином

сочетании с дискинезией желчевыводящих путей, дискинезия желчевыводящих путей в сочетании с хроническим гепатитом, хронический гепатит в сочетании с хроническим панкреатитом), на фоне терапии с применением адеметионина к 15 дню лечения у пяти пациентов из 11 (4 мужчин, 1 женщина) размеры печени соответствовали нормальным значениям.

моче, уровень содержания которых свидетельствует о латентной фазе эндотоксикоза.

2. У больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы отмечается активация процессов перекисидации липидов, характеризующихся повышенным содержанием в плазме крови малонового диальдегида на фоне снижения уровня α -токоферола.

Таблица 3
Расчетные коэффициенты эндогенной интоксикации у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы до и после лечения адеметионином (M \pm m)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
К _о	24,86 \pm 2,911	21,68 \pm 1,65*	21,60 \pm 2,40	19,20 \pm 2,09**; ***
К _к	4,07 \pm 0,077	3,30 \pm 0,29*	3,49 \pm 0,355	2,93 \pm 0,260**; ***
К _к %	16,4 %	15,21 %*	16,2 %	14,96 %**; ***
К _{пл}	0,71 \pm 0,078	0,62 \pm 0,056*	0,70 \pm 0,074	0,60 \pm 0,043**; ***
К ₁	0,47 \pm 0,051	1,14 \pm 0,108*	0,37 \pm 0,039	0,89 \pm 0,071**; ***
К ₂	0,95 \pm 0,114	0,47 \pm 0,039*	0,95 \pm 0,093	0,45 \pm 0,039**; ***

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – в соответствующих строках в группе мужчин больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы (ГБС) до и после лечения адеметионином; ** – в соответствующих строках в группе женщин больных псориазом с патологией ГБС до и после лечения адеметионином; *** – соответствующих показателей по строкам между мужчинами и женщинами, получившими лечение в комплексе с адеметионином.

На фоне стабилизации и регресса кожного процесса, снижения МДА и тенденции увеличения α -ТФ, у больных получающих адеметионин (табл. 3), увеличилось содержание в моче ВНСММ, при этом концентрация ВНСММ в плазме и на эритроцитах достоверно уменьшилась ($p < 0,05$). В группе больных псориазом, получивших только базисную терапию динамики содержания ВНСММ не отмечено.

Введение в комплекс традиционной базисной терапии адеметионина у больных псориазом с патологией органов гепато-билиарной системы, значительно повлияло на эффективность лечения больных. Это объясняется механизмом положительного влияния адеметионина и его роли в восстановительных процессах патологии гепато-билиарной системы: улучшается проницаемость мембран гепатоцита, активируются Na^+ / K^+ – АТФаза и другие мембранные переносчики, восстанавливается цитоскелет гепатоцитов и везикулярный транспорт, увеличивается синтез и содержание тиолов, что способствует защите клеток от желчных кислот и свободных радикалов, корреляции дисбаланса в системе липопероксидация-антиоксидантная защита, что значительно содействует улучшению кровотока в зоне псориазической бляшки. В результате, наступила более ранняя стабилизация кожного процесса, клинически нами оцененная изменением индекса PASI в сторону уменьшения показателя в баллах.

Выводы:

1. Для больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы характерно наличие синдрома эндогенной интоксикации, проявляющегося избыточным накоплением веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и

3. Включение в комплексную терапию больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы адеметионина (Гептрал, ф. Эббот) 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 концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, малонового диальдегида и увеличению содержания α -токоферола, относительно пациентов получающих только базисную терапию.

Литература

1. Бурневич, Э.З. *Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени. Гепатологический форум* / Э.З. Бурневич, С.Е. Щаницына // *Гепатологический форум*. – М., 2006. – С. 15–20.
2. Довжанский, С.И. *Псориаз или псориазическая болезнь* / С.И. Довжанский, С.Р. Утц. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1992. – 271 с.
3. Копытова, Т.В. *Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфо-функциональных изменениях в коже: автореф. дис. ... д-ра биол. наук* / Т.В. Копытова. – Н. Новгород, 2007. – 40 с.
4. Скрипкин Ю.К. *Кожные и венерические болезни. В 2-х т.* / Ю.К. Скрипкин. – М.: Медицина, 2006.
5. Langley, R.G.B. *Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life* / R.G.B. Langley, G.G. Krueger, C.E.M. Griffiths // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64. – P. 18–23.

Поступила в редакцию 15 июня 2010 г.