

Ю. Н. Сорокин, канд. мед. наук, доцент каф. неврологии и нейрохирургии
Луганский государственный медицинский университет (г. Луганск)

АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Патогенетические механизмы рассеянного склероза (РС) включают аутоиммунное воспаление, следствием которого является разрушение миелиновых оболочек, и свободнорадикальное повреждение, приводящее к разрушению осевых цилиндров нервных волокон [1, 8]. При этом аксональная дегенерация развивается в очагах активного иммунного воспаления и демиелинизации уже на ранних этапах развития заболевания, что связано с выделением активированными лимфоцитами под влиянием цитокинов свободнорадикальных соединений. Кроме того, разрушенные фрагменты миелиновой оболочки также обладают свободнорадикальными свойствами [7].

В хронических бляшках развивается вторичная аксональная дегенерация вследствие утраты трофической функции миелиновой оболочки. И если демиелинизация является обратимым процессом, то аксональная дегенерация малообратима, что и обуславливает раннюю, часто тяжелую и необратимую инвалидизацию больных [4].

В соответствии с указанными патогенетическими механизмами предлагаются и соответствующие подходы к лечению РС. На сегодняшний день методы иммунорегулирующей терапии достаточно широко внедряются в клиническую практику. Применение же средств с антиоксидантными свойствами в настоящее время только получает свое развитие [5].

Проблемность их использования связана с волюнтаризмом изменений про- и антиоксидантной активности организма при развитии патологического процесса. Уже известно немало примеров развития различной патологии при бесконтрольном длительном приеме антиоксидантов и при их назначении без учета изменения баланса про- и антиоксидантных механизмов [2, 6].

При РС патологический процесс также имеет определенную стадийность, что, несомненно, в немалой степени связано с различиями в состоянии антиоксидантного гомеостаза организма [3] и оказывает влияние на эффективность лечения.

Целью работы было изучение зависимости эффективности лечения РС и некоторых параметров антиоксидантного статуса в открытом проспективном обсервационном исследовании текущей клинической практики.

Было обследовано 119 больных РС — 90 женщин и 29 мужчин, средний возраст — $36,0 \pm 11,0$ лет; $4,3 \pm 1,9$ балла по шкале инвалидизации EDSS.

Курс лечения включал препараты с прямыми и непрямые антиоксидантными свойствами — токоферол, аскорбиновую и липоевую кислоты, эссенциале, актовегин, иммуномодуляторы, ноотропы, препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови. В ряде случаев использовали также гипербарическую оксигенацию и плазмаферез, при необходимости в схему лечения включали кортикостероиды.

Эффективность лечения считали положительной при уменьшении показателя шкалы EDSS хотя бы на

0,5 балла, при положительной динамике только показателей шкалы повреждения функциональных систем эффект терапии оценивался как незначительный, при отсутствии изменений по шкале инвалидизации лечение расценивалось как неэффективное.

При поступлении больного в стационар и при выписке определяли активность каталазы (КАТ, %) и перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ, %), концентрации мочевой кислоты (МК, мкмоль/л) и церулоплазмина сыворотки крови (ЦП, мг/л), а также малонового диальдегида эритроцитов (МДА, мкмоль/л) [3].

Статистический анализ включал определение среднего значения признака и стандартного отклонения ($M \pm s$). Для сравнения двух независимых групп проверяли гипотезу о равенстве средних рангов с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. При сравнении двух групп до и после лечения использовали критерий знаков и критерий Вилкоксона для парных сравнений. С помощью кластерного анализа проводили разделение больных на группы с повышенными и с пониженными значениями признака.

Полученные данные представлены на рисунках в виде «коробочного» графика (*box-and-whisker* — «ящик с усами») с указанием средних значений, стандартной ошибки среднего (m) и 95 %-х доверительных интервалов. Статистический анализ и построение графиков выполнялись в программе Statistica 6.0.

Эффективность лечения имела возрастную зависимость (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,19$; $p = 0,038$) и была выше в женской когорте ($r = 0,19$; $p = 0,035$). В 2 раза более эффективным лечение было у молодых лиц: в группе от 16 до 35 лет (в среднем — $25,9 \pm 5,9$) положительная динамика по шкале EDSS наблюдалась у 43 % больных, в группе от 36 до 54 лет (в среднем $45,0 \pm 5,1$) — только в 22 % случаев. У женщин эффективность лечения была достигнута в 33 % случаев, в мужской когорте — в 28 % наблюдений.

Эффект терапии определялся исходно повышенной активностью КАТ ($r = 0,21$; $p = 0,030$), при которой эффективность лечения была выше (37 %), чем у больных с низкой активностью (19 %). При этом (рис. 1) в результате лечения активность КАТ у больных с повышенным ее уровнем снижалась ($p = 0,002$), при низком уровне активности КАТ отмечалось ее повышение ($p = 0,075$).

Эта зависимость была более выраженной у больных в группе со средней степенью тяжести по шкале инвалидизации ($r = 0,39$; $p = 0,046$): у пациентов с повышенной активностью КАТ лечение оказалось эффективным в 50 % случаев, при пониженной — в 38 % наблюдений.

Лечебный эффект коррелировал с исходно низким уровнем МК ($r = 0,18$; $p = 0,074$): в группе с пониженным ее содержанием эффективность лечения была выше (33 %), чем при повышенной концентрации (28 %). При этом (рис. 2) в результате лечения в группе со сниженным содержанием МК наблюдалось повышение ее уровня ($p = 0,026$), в группе с повышенной концентрацией МК ее содержание уменьшалось ($p = 0,003$).

Виявлена зв'язок ефективності лікування з підвищеною схильністю еритроцитів до гемолізу ($r = 0,23$; $p = 0,015$): при високому рівні ПГЕ ефект терапії був в півтора рази вище (45 %), ніж у хворих з пониженою схильністю еритроцитів до гемолізу (30 %). В групі з позитивним ефектом лікування за шкалою інвалідизації спостерігалася тенденція до зниження схильності еритроцитів до гемолізу, в групі з незначальною ефективністю лікування рівень ПГЕ підвищувався.

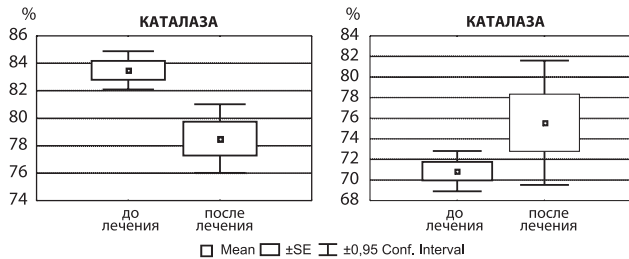


Рис. 1. Зміни активності КАТ (%) в результаті лікування в залежності від її вихідного рівня

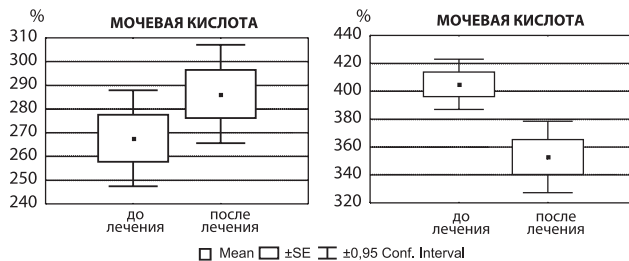


Рис. 2. Зміни вмісту МК (ммоль/л) в результаті лікування в залежності від її вихідного рівня

У хворих з легкою ступенем тяжкості і з пониженим вмістом МК регрес показателя шкали EDSS спостерігалася в 33 % випадків, при підвищеному рівні — тільки у 17 % пацієнтів ($r = 0,35$; $p = 0,020$).

Більш вираженою дана залежність була у важких хворих ($r = 0,36$; $p = 0,048$): позитивна динаміка за шкалою EDSS спостерігалася у 80 % хворих з підвищеною схильністю еритроцитів до гемолізу, тоді як при підвищеній стійкості — тільки у 27 % випадків.

При ремітуючому типі перебігу лікувальний ефект був пов'язаний з вихідно низьким рівнем МК ($r = 0,34$; $p = 0,015$) і з підвищеною активністю КАТ ($r = 0,22$; $p = 0,087$). Лікування було ефективним у 35 % пацієнтів.

В групі з підвищеною активністю КАТ ефективність лікування визначалася у 33 % хворих, при пониженому рівні КАТ — у 24 %. Після лікування в групі з підвищеною активністю КАТ спостерігалася тенденція до зниження її рівня ($p = 0,003$), при пониженому рівні КАТ відзначалася тенденція до її збільшення.

У хворих з пониженим вмістом МК ефективність лікування була досягнута в 35 % спостережень, при підвищеному вмісті МК — в 19 % (в цій групі спостерігалася значительне зниження рівня МК в результаті проведеного лікування; $p = 0,008$).

При обостренні лікувальний ефект визначався вихідно низьким рівнем МК ($r = 0,60$; $p = 0,003$), лікування було ефективним в 39 % випадків. В групі

з пониженим вмістом МК ефективність лікування складала 48 %, при підвищеному вмісті МК ефект лікування не відзначався.

Знижений вміст МК може бути пов'язаний з мобілізацією її резерва як компенсаторної реакції при розвитку обострення. Підвищення синтезу МК в подальшому призводить до обмеження вільнорадикальних процесів і досягненню лікувального ефекту.

В стадії ремісії лікувальний ефект був вище у осіб молодшого віку ($r = 0,40$; $p = 0,027$), з більш раннім віком дебюту ($r = 0,37$; $p = 0,047$) і визначався у 30 % хворих. Ефективність лікування була пов'язана з пониженим вмістом ЦП ($r = 0,34$; $p = 0,069$) і з підвищеною активністю КАТ ($r = 0,32$; $p = 0,106$).

Повишена активність КАТ обумовлена стимуляцією біосинтезу ферментативних антиоксидантів при тривалій компенсації окислювального стресу. Ефективне їх використання супроводжується зниженням рівня антиоксидантів з досягненням лікувального ефекту. Вихідно низька активність КАТ відображає вичерпність антиоксидантних механізмів, що перешкоджає розвитку лікувального ефекту.

В групі з пониженим вмістом ЦП ефективність лікування складала 42 %, при підвищеному — 10 %. При цьому (рис. 3) в результаті лікування в групі з пониженим вмістом ЦП спостерігалася тенденція до підвищення його рівня, в групі з підвищеною концентрацією вмісту ЦП зменшувалася ($p = 0,043$).

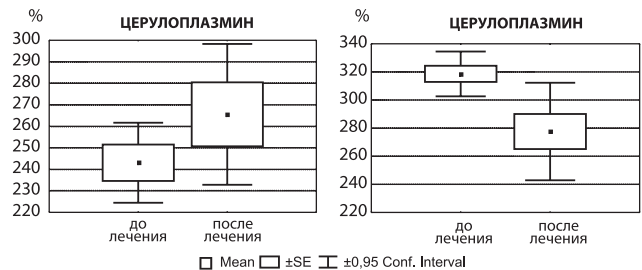


Рис. 3. Зміни вмісту ЦП (мг/л) в результаті лікування в залежності від його вихідного рівня у хворих в стадії ремісії при ремітуючому типі перебігу РС

ЦП є білком гострої фази запалення і підвищення його рівня в результаті лікування у хворих в стадії ремісії вказує на збережену мобільність метаболічних процесів. Вихідно високий вміст ЦП з його подальшим зниженням свідчить про вичерпання компенсаторних механізмів.

У хворих з прогресивним перебігом лікування було ефективним в 27 % випадків, лікувальний ефект корелював з підвищеними рівнями ПГЕ ($r = 0,35$; $p = 0,013$) і МК ($r = 0,23$; $p = 0,135$).

По-видимому, фаза прогресування супроводжується постійною стимуляцією утворення МК, що визначає певне переваження в цій групі хворих в відношенні досягнення лікувального ефекту. Низький рівень МК відображає вичерпання антиоксидантних механізмів.

Ефект терапії при високому рівні МК спостерігалася в 39 % випадків (з подальшим зниженням вмісту МК; $p = 0,084$), при низькому — у 26 % хворих. При високому рівні ПГЕ лікування було ефективним у 50 % пацієнтів, при низькому — у 26 %.

У пацієнтів с позитивним ефектом лікування по шкалі інвалідизації набувалась (рис. 4) тенденція к зниженню схильності еритроцитів к гемолізу ($p = 0,069$), в групі с відсуттвом ефекту — к підвищенню ($p = 0,110$). ПГЭ являється інтегративним показателем балансу про- і антиоксидантних механізмів. Підвищений його рівень указує на збереженість подвижності метаболічних процесів, досягнення лікувального ефекту супроводжується стабілізацією клітинних мембран. Ісходно низький рівень ПГЭ і його підвищення в результаті лікування можуть відражатъ предельное напруження про- і антиоксидантних механізмів с послідуючим порушенням їх балансу в результаті застосування препаратів с антиоксидантними властивостями.

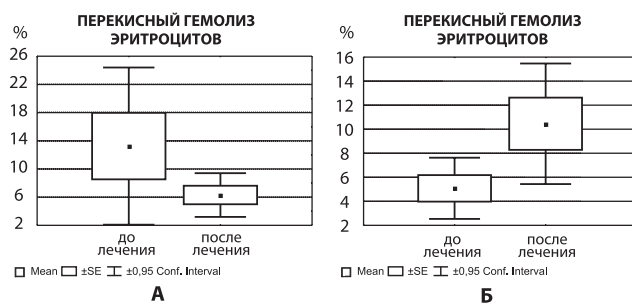


Рис. 4. **Изменения уровня ПГЭ (%) в результате лечения больных с прогрессивным течением РС в группах с положительной динамикой по шкале EDSS (А) и без (Б) изменения EDSS**

Таким образом, состояние антиоксидантной системы зависит от стадии патологического процесса, тяжести заболевания, половых и возрастных характеристик и определяет эффективность лечения. Лечебный эффект

у больных РС связан с повышенными уровнем МК (при прогрессирующем течении), склонностью эритроцитов к гемолизу и активностью КАТ эритроцитов, а также с низким содержанием МК (в стадии обострения при ремиттирующем типе течения) и ЦП. Снижение уровня МК (при прогрессирующем течении) и активности КАТ эритроцитов, повышение содержания МК (в стадии обострения при ремиттирующем течении), ЦП и резистентности эритроцитов к гемолизу могут быть маркерами эффективного лечения. Противоположно направленные векторы их изменений свидетельствуют об инертности антиоксидантных механизмов и могут являться маркерами неэффективности лечения.

Список литературы

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. — М.: Губернская медицина, 2001. — 128 с.
2. Єлісєєва О. П., Тимочко М. Ф., Абрагамович О. О. и соавт. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 3. — С. 92—99.
3. Сорокин Ю. Н. Характеристика антиоксидантной системы в динамике развертывания клинической картины рассеянного склероза // Междунар. неврол. журнал. — 2006. — № 4. — С. 83—86.
4. Bitsch A., Schuchardt J., Bunkowski S. et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation // Brain. — 2000. — V. 123(Pt 6). — P. 1174—1183.
5. Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy // J. Neurol. — 2004. — V. 251, № 3. — P. 261—268.
6. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state // Pharmacol. Rev. — 2002. — V. 54, № 2. — P. 271—284.
7. Kapoor R., Davies M., Blaker P. A. et al. Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration // Ann. Neurol. — 2003. — V. 53, № 2. — P. 174—180.
8. Kottli W. R. Axonal Injury in Multiple Sclerosis // Current Neurology and Neuroscience Reports. — 2003. — V. 3. — P. 231—237.

Надійшла до редакції 14.05.2007 р.

Ю. М. Сорокін

Антиоксидантний статус і ефективність лікування при розсіяному склерозі

Луганський державний медичний університет (м. Луганськ)

Обстежено 119 хворих на розсіяний склероз (РС) (90 жінок і 29 чоловіків; середній вік — $36,0 \pm 11,0$ років; $4,3 \pm 1,9$ бала за шкалою інвалідизації EDSS) з метою вивчення залежності ефективності лікування й деяких параметрів антиоксидантного статусу.

Визначали активність каталази (КАТ) і перекисний гемолиз еритроцитів, сечову кислоту (СК) і церулоплазмин сироватки крові (ЦП), а також малоновий діальдегід еритроцитів.

Показано, що лікувальний ефект у хворих на РС пов'язаний з підвищеними рівнем СК (при прогресивному перебігу), схильністю еритроцитів до гемолізу й активністю КАТ еритроцитів, а також з низьким вмістом СК (у стадії загострення при ремітивному перебігу) і ЦП. Зниження рівня СК (при прогресивному перебігу) й активності КАТ еритроцитів, підвищення вмісту СК (у стадії загострення при ремітивному перебігу), ЦП і резистентності еритроцитів до гемолізу можуть бути маркерами ефективного лікування. Протилежно спрямовані вектори їхніх змін свідчать про інертність антиоксидантних механізмів і можуть бути маркерами неефективності лікування.

Yu. N. Sorokin

Antioxydant status and the effectiveness of treatment for the multiple sclerosis

Luhans'k state medical university (Luhans'k)

119 patients with a multiple sclerosis (MS) (90 women and 29 men; mean age — $36,0 \pm 11,0$ years; $4,3 \pm 1,9$ points on EDSS) have been examined for the purpose of studying the dependence of efficiency of treatment and some parameters of antioxidant status.

Catalase activity (CAT) and peroxide hemolysis of erythrocytes, uric acid (UA) and ceruloplasmin (CP) of blood serum, malonic dialdehyde of erythrocytes were investigated.

It is shown that the effect of treatment in patients with MS is associated with the increased UA level (at progreduated course), tendency of erythrocytes to hemolysis and CAT activity of erythrocytes, and also with low UA and CP contents (in an exacerbation stage at a remitting course type). Decrease in UA level (at a progreduated course) and CAT activity of erythrocytes, increase of UA and CP contents (in an exacerbation stage at a remitting course) and resistance of erythrocytes to hemolysis can markers the effective treatment. Opposite directed vectors of their changes testify to inertness of antioxidant mechanisms and can markers the inefficiency of treatment.