

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

### ДИНАМИКА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОМ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Стабильным рассеянным склерозом (РС) в западной литературе принято называть тот период развития заболевания, при котором активность патологического процесса относительно невысока. В отечественной литературе эту стадию обозначают как ремиссия. В то же время под ремиссией следует понимать период улучшения клинической картины, длительность которого составляет более 24 часов [2].

При отсутствии дальнейшего улучшения наступает период стабильного клинического состояния при полном или частичном восстановлении неврологического дефицита. При этом патологический процесс не прекращается, а в преддверии развития клинических признаков эскалации его активность начинает нарастать, что сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов и появлением патоморфологических и нейрофизиологических нарушений — феномен «верхушки айсберга». Содержание некоторых цитокинов возрастает за 1—2 недели до эскалации и остается повышенным еще около двух недель [1, 3, 5].

Наличие двух разных этапов в данной фазе развития заболевания может быть обусловлено различной выраженностью патологического процесса и компенсаторно-приспособительных реакций. В связи с этим нами было предложено разделять стадии ремиссии при ремиттирующем течении (РТ) и стабилизации при прогрессирующем (ПТ) на периоды регресса неврологической симптоматики и стабилизации на высоте клинического улучшения [4].

Целью работы было изучение зависимости изменения некоторых параметров антиоксидантного статуса и эффективности лечения больных РС в зависимости от динамики развертывания клинической картины.

Обследовано 45 больных РС (37 женщин и 8 мужчин), средний возраст —  $36,0 \pm 10,7$  лет; возраст дебюта —  $27,9 \pm 10,4$  лет; длительность болезни —  $8,2 \pm 8,0$  лет; показатель шкалы инвалидизации EDSS —  $3,5 \pm 1,3$  балла. РТ установлено у 30 больных, вторично-прогредиентное — у 12, первично-прогредиентное — у 3. В качестве контрольной группы обследованы практически здоровые 13 мужчин и 10 женщин (возраст —  $33,0 \pm 7,8$  года).

В зависимости от развертывания клинической картины при поступлении в стационар больные оказались в следующих группах: 11 (9 женщин

и 2 мужчин) — в период обратного развития неврологических симптомов, 34 (28 женщин и 6 мужчин) — в период стабилизации на высоте улучшения состояния.

В курс лечения включали средства с прямыми и непрямыми 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 применяли кортикостероиды.

Эффективность лечения оценивалась как положительная при уменьшении показателя шкалы EDSS хотя бы на 0,5 балла, при положительной динамике только показателей шкалы повреждения функциональных систем эффект терапии считали незначительным, при отсутствии изменений по шкале инвалидизации лечение расценивалось как неэффективное.

До и после лечения определяли активность каталазы (КАТ, %) и перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ, %), мочевую кислоту (МК, мкмоль/л) и церулоплазмин сыворотки крови (ЦП, мг/л), а также малоновый диальдегид эритроцитов (МДА, мкмоль/л) [4].

Статистический анализ включал определение среднего значения 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.

В группе получавших лечение в период регресса неврологической симптоматики наблюдалась (табл. 1) тенденция снижения уровня ПГЭ ( $p = 0,108$ ; в группе с позитивным лечебным эффектом  $p = 0,018$ ) и активности КАТ ( $p = 0,143$ ) и склонность к повышению содержания МДА и ЦП..

Эффективность лечения была выше при РТ (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,50$ ;  $p = 0,170$  у женщин) и была связана с исходно повышенными уровнем ЦП ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,165$ ), МДА ( $r = 0,46$  у женщин), ПГЭ ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,099$ , у женщин —  $r = 0,85$ ;  $p = 0,008$ ) и активностью КАТ ( $r = 0,50$ ) и со сниженным содержанием МК ( $r = 0,34$ ), а также со сниженным содержанием ЦП ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,182$ ) и МДА ( $r = 0,50$ ) и с повышенным уровнем МК ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,058$ ) в результате лечения.

Таблица 1

Характеристика антиоксидантного статуса в контрольной группе и у больных рассеянным склерозом в период регресса неврологической симптоматики ( $M \pm s$ )

		ЦП	МДА	ПГЭ	КАТ	МК
Контрольная группа		$288,1 \pm 74,5$	$51,5 \pm 7,2$	$7,7 \pm 6,6$	$71,5 \pm 9,3$	$327,1 \pm 74,4$
Больные РС	до лечения	$279,6 \pm 69,2$	$43,1 \pm 4,5^*$	$6,3 \pm 5,0$	$85,1 \pm 4,2^*$	$364,0 \pm 60,4$
	после лечения	$316,2 \pm 63,7$	$48,2 \pm 5,4$	$4,3 \pm 4,0$	$78,3 \pm 4,9$	$361,2 \pm 55,8$

\* — различия с контрольной группой  $p < 0,05$

Длительность данного этапа была большей при меньшей тяжести состояния ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,077$ ), при исходно сниженном содержании ЦП ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,128$ ) и МДА ( $r = 0,32$ ) и определяла повышение уровня МДА ( $r = 0,87$ ) и уменьшение ПГЭ ( $r = 0,50$ ) под влиянием лечения.

Таким образом, достижение положительного лечебного эффекта в период нарастания клинического улучшения сопровождалось снижением содержания ЦП и МДА и активности КАТ и повышением уровня МК.

Эти изменения свидетельствуют, вероятно, о повышении мощности антиоксидантных систем, что сопровождается снижением свободнорадикальных реакций и повышением резистентности эритроцитарных мембран, обусловившими развитие клинического эффекта.

В группе пациентов, получавших лечение в период стабилизации на высоте улучшения, отмечались снижение содержания МК ( $p = 0,013$ ) и повышение уровня МДА ( $p = 0,149$ ) и ПГЭ ( $p = 0,043$ ), содержание ЦП и активность КАТ не изменялись (табл. 2).

Таблица 2

**Характеристика антиоксидантного статуса у больных рассеянным склерозом в период стабилизации на высоте улучшения ( $M \pm s$ )**

		ЦП	МДА	ПГЭ	КАТ	МК
Все больные	до лечения	281,6 ± 73,2	47,4 ± 9,8	4,6 ± 2,8	81,4 ± 7,7*	357,4 ± 72,2
	после лечения	280,4 ± 63,5	50,9 ± 6,1	7,3 ± 5,5	81,3 ± 6,6*	302,6 ± 73,0
Женщины	до лечения	283,4 ± 75,0	47,8 ± 10,2	4,9 ± 2,8	81,3 ± 8,0*	348,9 ± 70,3
	после лечения	280,7 ± 68,7	50,2 ± 6,0	7,6 ± 5,7	81,6 ± 6,8*	292,3 ± 69,3
Мужчины	до лечения	270,7 ± 75,1	49,5 ± 8,6	7,6 ± 7,3	75,7 ± 4,9	417,5 ± 75,7
	после лечения	278,7 ± 15,0	57,7 ± 8,3	7,3 ± 6,6	75,0 ± 4,4	374,5 ± 75,7
Ремиттирующее течение	до лечения	268,4 ± 36,3	47,2 ± 10,0	4,2 ± 3,1	80,4 ± 8,4*	359,7 ± 62,0
	после лечения	261,9 ± 32,7	50,8 ± 6,9	6,3 ± 4,4	80,8 ± 7,4*	300,5 ± 72,1
Прогрессирующее течение	до лечения	308,0 ± 117,5	47,9 ± 11,6	6,0 ± 0,9	84,3 ± 4,8*	352,4 ± 99,3
	после лечения	317,3 ± 93,4	51,0 ± 3,9	10,1 ± 8,8	82,9 ± 3,7*	307,0 ± 83,4
Эффективность лечения	до лечения	233,4 ± 46,8	40,7 ± 4,2*	4,6 ± 2,0	89,0 ± 2,1*	329,7 ± 84,2
	после лечения	273,2 ± 88,8	47,4 ± 6,9	4,3 ± 2,3	82,3 ± 9,6	314,0 ± 53,8
Неэффективность лечения	до лечения	296,7 ± 74,5	49,6 ± 10,3	4,6 ± 3,1	78,8 ± 7,1*	363,8 ± 71,4
	после лечения	282,6 ± 57,0	52,0 ± 5,8	8,3 ± 6,0	81,0 ± 6,0*	299,9 ± 78,4

\* — различия с контрольной группой  $p < 0,05$

Эффективность лечения была выше при меньшей частоте обострений ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,016$ ), больших тяжести состояния ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,028$ ) и длительности данного этапа ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,041$ ), и коррелировала с исходно сниженным уровнем ЦП ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,017$ ), с повышенной активностью КАТ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,029$ ), с увеличением под влиянием лечения содержания МДА ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,066$ ) и с сохранением высоких концентрации МК ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,110$ ) и активности КАТ ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,018$ ).

Большая длительность данного этапа была связана с меньшей частотой обострений ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,0005$ ), с сохранением повышенного содержания МК ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,040$ ) и со снижением уровня ПГЭ ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,169$ ) в результате лечения, что отражает достаточную мощность антиоксидантных систем при длительной стабилизации состояния.

У мужчин изменения были менее значимыми, отмечалась тенденция к снижению концентрации МК.

У женщин наблюдалось снижение содержания МК ( $p = 0,013$ ) и повышение уровней МДА ( $p = 0,149$ ) и ПГЭ ( $p = 0,043$ ), что сочеталось с большей эффективностью лечения в этой группе. Длительность данного этапа была выше при меньшей частоте обострений ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,003$ ) и при РТ ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,079$ ).

Повышенный уровень ЦП был связан с возрастом ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,0006$ ) и с повышением уровня ПГЭ ( $r = 0,59$ ;

$p = 0,056$ ) в результате лечения. ПГЭ был больше выражен у более возрастных больных ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,131$ ), при ПТ ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,158$ ) и был связан со снижением содержания ЦП ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,074$ ) и МК ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,131$ ) в результате лечения, что свидетельствует, вероятно, об угнетении антиоксидантных механизмов у этих больных.

Исходно повышенная активность КАТ связана со снижением содержания уровня МДА ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,068$ ) в результате лечения. Снижение активности КАТ и содержания МК было связано с большей частотой обострений ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,005$  и  $r = 0,48$ ;  $p = 0,084$ ). Уровень МК был выше у более молодых ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,097$ ), при меньшей частоте обострений ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,112$ ) и тяжести состояния ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,082$ ) и сочетался с увеличением ПГЭ ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,021$ ) и со снижением активности КАТ ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,038$ ) в результате лечения, что может быть обусловлено повышением мощности антиоксидантных систем и активностью метаболических процессов при относительно легком течении заболевания и достаточных компенсаторных возможностях организма.

Исходно повышенные значения содержания МДА сочетались с меньшими длительностью болезни ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,108$ ) и тяжестью состояния ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,070$ ), а повышение содержания МДА в процессе

лечения было связано с большей продолжительностью болезни ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,061$ ) и с меньшими возрастом дебюта ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,031$ ) и скоростью прогрессирования заболевания ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,058$ ). Эти данные могут отражать сохранность определенного уровня подвижности метаболических реакций у больных с меньшей активностью патологического процесса.

При РТ наблюдалось повышение уровней ПГЭ ( $p = 0,046$ ) и МДА ( $p = 0,182$ ) и снижение содержания МК ( $p = 0,068$ ), что может быть обусловлено эффективным расходом антиоксидантов на фоне активации метаболических процессов.

Эффективность лечения была выше при большей длительности данного этапа ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,018$ ) и при исходно сниженном содержании ЦП ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,079$ ) и МДА ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,009$ ), при повышенной активности КАТ ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,131$ ) и сочеталась с повышенными в результате лечения уровнями ЦП ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,169$ ), МДА ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,046$ ) и МК ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,003$ ).

У больных с ПТ отмечалась склонность к снижению содержания МК ( $p = 0,80$ ) при повышении уровня ПГЭ, что может отражать недостаточность антиоксидантных систем. Эффективность лечения была выше при исходно сниженном содержании ЦП ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,100$ ) и повышенном — МДА ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,033$ ), и сочеталась со сниженным в результате лечения уровнем ЦП ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,106$ ) и с повышенным — МК ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,148$ ).

В группе с улучшением по шкале инвалидности у 71 % пациентов было РТ РС, у 29 % — ПТ. Изменения антиоксидантного статуса характеризовались тенденцией к увеличению содержания ЦП и МДА ( $p = 0,109$ ) и к снижению уровня МК и активности КАТ при сохранении их повышенных значений. Такая нерезко выраженная динамика свидетельствует об определенном уровне активности компенсаторных механизмов при стабильном состоянии клеточных мембран, что отражает сохранение низкого уровня ПГЭ.

Содержание ЦП было выше при большей длительности данного этапа ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,068$ ), более выраженное увеличение его уровня ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,058$ ) и снижение содержания МК ( $r = 0,87$ ) под влиянием лечения наблюдалось у больных с меньшей тяжестью состояния.

При меньшей длительности данного этапа отмечались повышенные уровни МДА ( $r = 0,36$ ) и ПГЭ ( $r = 0,18$ ) и пониженные содержание МК ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,104$ ) и активность КАТ ( $r = 0,26$ ), что может отражать определенную активность метаболических процессов в начале фазы стабилизации на высоте клинического улучшения. Такие значения указанных параметров сочетались с повышением уровней МК ( $r = 0,87$ ), ЦП ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,188$ ) и активности КАТ ( $r = 0,87$ ) под влиянием лечения.

В группе без положительного результата по шкале инвалидности у 67 % больных было РТ РС, у 33 % — ПТ. Данная когорта отличалась повышенным содержанием ЦП ( $p = 0,019$ ) и меньшими активностью КАТ ( $p = 0,032$ ) и тяжестью состояния ( $p = 0,033$ ) по сравнению с группой больных с положительным лечебным эффектом. Учитывая склонность к более высоким значениям МДА и МК, такие данные могут свидетельствовать о напряженности функционирования антиоксидантных механизмов при недостаточности компенсаторных возможностей у этих больных.

Изменения антиоксидантного статуса характеризовались склонностью к снижению содержания ЦП, МК ( $p = 0,013$ ) и к увеличению уровня МДА, ПГЭ ( $p = 0,046$ ) и активности КАТ ( $p = 0,128$ ). Такая динамика показателей может указывать на инертность антиоксидантных механизмов, следствием чего является активация свободнорадикальных процессов с дестабилизацией клеточных мембран. Угнетение компенсаторных механизмов, а также, вероятно, наличие у больных аксональной дегенерации, препятствуют дальнейшему регрессу неврологической симптоматики в этой группе.

Улучшение состояния по шкале повреждения функциональных систем было связано с исходно повышенными уровнем ЦП ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,069$ ) и ПГЭ ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,048$ ), с повышением содержания МДА ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,185$ ) и со снижением уровня ЦП ( $r = 0,21$ ) в результате лечения. У этих больных динамика параметров антиоксидантного статуса была более выраженной по сравнению с пациентами без клинического улучшения — повышение уровня ПГЭ ( $p = 0,046$ ) и уменьшение содержания МК ( $p = 0,096$ ) при исходно более низком уровне МК ( $p = 0,063$ ).

Содержание ЦП было выше у лиц старшего возраста ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,001$ ), при большей длительности болезни ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,089$ ), при ПТ ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,169$ ), у более тяжелых больных ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,191$ ) и сочеталось со снижением уровня МК ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,187$ ). В этих же группах отмечалось исходно пониженное содержание МДА ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,068$ ,  $r = 0,47$ ;  $p = 0,014$ ,  $r = 0,49$ ;  $p = 0,009$  и  $r = 0,38$ ;  $p = 0,051$  соответственно), а его повышение было более выраженным у лиц с меньшим возрастом дебюта ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,064$ ) и при меньшей скорости прогрессирования ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,007$ ). Снижение содержания МК в процессе лечения было более выраженным при меньшей частоте обострений ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,043$ ) и у менее тяжелых больных ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,074$ ).

Высокий исходный уровень ПГЭ сочетался с большей частотой обострений ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,129$ ) и с уменьшением содержания ЦП ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,046$ ) и МК ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,038$ ) в результате лечения. Снижение активности КАТ в процессе лечения также было более выраженным у больных с большей частотой обострений ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,025$ ) и сочеталось с уменьшением содержания МК ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,152$ ).

Вероятно, снижение исходно повышенного содержания ЦП и МК и повышение уровня МДА под влиянием лечения свидетельствует о некоторой активации компенсаторных механизмов у части больных этой когорты с неполным угнетением метаболических процессов, что отражает увеличение проницаемости эритроцитарных мембран при повышенной частоте обострений, однако в целом мощность антиоксидантных систем у них оказывается недостаточной и не позволяет достичь заметного клинического улучшения.

Отмечаемая напряженность функционирования антиоксидантных механизмов больше выражена у лиц старшего возраста, при большей длительности болезни и частоте обострений, при ПТ, у более тяжелых больных.

Возможно, следует думать о достижении предела активации компенсаторных механизмов у больных на высоте клинического улучшения, что, наряду с обуславливающей остаточный неврологический дефицит

аксональної дегенерацією, указує на неможливість дальшого регреса неврологічної симптоматики.

Установлено різну динаміку вмісту МК, ЦП і МДА в період зворотного розвитку неврологічної симптоматики і в період стабілізації на висоті клінічного поліпшення. При позитивному ефекті лікування в першому випадку виявлено зниження вихідно підвищених концентрацій МДА і ЦП і підвищення вихідно зниженого рівня МК, в другому — вектор їх змін був протилежним. Зворотний вектор цих показників є маркером неефективності лікування.

Ефективність лікування пов'язана також зі зниженням або збереженням низького рівня ПГЕ і зі зниженням активності КАТ.

*Ю. М. Сорокін*

**Динаміка антиоксидантного статусу й ефективність лікування при стабільному розсіяному склерозі**

*Луганський державний медичний університет  
(м. Луганськ)*

Обстежено 45 хворих на розсіяний склероз (37 жінок та 8 чоловік; середній вік —  $36,0 \pm 10,7$  років;  $3,5 \pm 1,3$  бали за шкалою інвалідизації EDSS) з метою вивчити залежність змін деяких параметрів антиоксидантного статусу й ефективності лікування розсіяного склерозу залежно від динаміки розгортання клінічної картини.

У фазі зворотного розвитку неврологічної симптоматики позитивний ефект лікування пов'язаний зі зниженням підвищених концентрацій малонового діальдегіду і церулоплазміну та з підвищенням зниженого рівня сечової кислоти, у фазі стабілізації на висоті клінічного поліпшення — із протилежною їм зміною. Зворотний вектор їхніх змін є маркером неефективності лікування. Ефективність лікування пов'язана також зі зниженням або збереженням низького рівня перекисного гемолізу еритроцитів та зі зниженням активності каталази.

**Список літератури**

1. Бархатова В. П., Завалишин І. А., Хайдаров Б. Т. і др. Біохімічні механізми порушення нейроімунного взаємодія при розсіяному склерозі // Журнал неврол. і психіатр. — 2000. — № 11. — С. 42—46.
2. Гусев Е. І., Демина Т. Л., Бойко А. Н. Розсіяний склероз. — М.: Нефть і газ, 1997. — 478 с.
3. Гусев Е. І., Бойко А. Н. Розсіяний склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. — М.: Губернская медицина, 2001. — 128 с.
4. Сорокин Ю. Н. Характеристика антиоксидантной системы в динамике развертывания клинической картины рассеянного склероза // Междунар. неврол. журнал. — 2006. — № 4. — С. 83-86.
5. Poser C. M. Multiple sclerosis. Observation and reflection // J. Neurol. Sci. — 1992. — Vol. 107. — P. 127—140.

*Надійшла до редакції 08.09.2008 р.*

*Yu. N. Sorokin*

**Changes of the antioxidant status and the efficiency of treatment at the stable multiple sclerosis**

*Luhans'k State medical University  
(Luhans'k)*

45 patients with a multiple sclerosis (37 women and 8 men; mean age —  $36.0 \pm 10.7$  years;  $3.5 \pm 1.3$  point on EDSS) have been examined for the purpose of studying the dependence of some parameters of antioxidant status changes and the efficiency of treatment of multiple sclerosis depending on the dynamics of a clinical pattern expansion.

In a phase of return development of neurologic symptomatology the treatment positive effect is bound to decrease of initially raised concentration of malonic dialdehyde and ceruloplasmin and to increase of initially reduced level of uric acid; in a stabilization phase at clinical improvement height — with their opposite change. The return vector of their changes is a marker of an inefficiency of treatment. Efficiency of treatment is also bound to reduction or to maintenance of low level of peroxide hemolysis of erythrocytes and with decrease of catalase activity.