



Д.м.н.
О.І. Денисенко



К.м.н.
А.В. Приймак

О.І. Денисенко, д.м.н.,
завідувач кафедри дерматовенерології,
А.В. Приймак, к.м.н.
Буковинський державний медичний університет

Оптимізація лікування хворих на псоріаз з використанням хронодетермінованої антиоксидантної терапії

Оптимізація лікування псоріазу є одним з найактуальніших завдань сучасної дерматології [1, 22, 24]. Це зумовлено як поширеністю дерматозу (на псоріаз страждає від 2 до 5% населення світу), так і особливостями його клінічного перебігу [19, 31, 32]. Псоріаз характеризується хронічним перебігом із частими рецидивами, резистентними до базових методів лікування, що спричинює тривалу непрацездатність пацієнтів [7, 30].

Останніми роками в Україні та світі зазначають зростання рівня захворюваності на псоріаз серед дорослого працездатного населення, а також збільшення частки хворих із тяжким клінічним перебігом дерматозу, почастішання еритродермічних, пустульозних, артропатичних форм псоріазу, що нерідко призводить до інвалідності пацієнтів [3, 14, 19]. Хронічний перебіг псоріазу із частими рецидивами, можливим ураженням внутрішніх органів, розвитком ускладнень є причиною тривалої непрацездатності хворих, розвитку психоемоційних порушень, погіршення їх якості життя та соціальної активності, що визначає медичну та соціальну значущість проблеми псоріазу й обґрунтовує актуальність досліджень щодо оптимізації його лікування та профілактики [13, 27, 34].

Заданими сучасних досліджень, псоріаз є мультифакторним дерматозом. Серед важливих механізмів його виникнення та перебігу виділяють генетичну детермінованість [12, 26], вплив вірусної інфекції, порушення імунологічної реактивності [4, 9, 11, 29], розлади нейроендокринної регуляції, наявність хронічних вогнищ

інфекції, обмінних порушень тощо [14, 25, 28]. У патогістологічних і патоморфологічних дослідженнях встановлено, що підґрунтям патологічних процесів у шкірі хворих на псоріаз є паракератоз, який проявляється порушенням епідермогенезу з підвищеною мітотичною активністю та розладами диференціювання епідермоцитів, що пов'язують зі спадковою детермінованістю [2, 26].

Однією з важливих патогенетичних ланок при псоріазі вважають порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що визначає стан життєдіяльності як самих клітин, так і організму загалом. У хворих на псоріаз ці зміни проявляються активізацією процесів окиснення ліпідів і білків, розвитком ендогенної інтоксикації та недостатністю факторів антиоксидантного захисту [1, 8, 16], що обґрунтовує необхідність призначення в комплексному лікуванні засобів антиоксидантної дії [6].

Привертають увагу повідомлення про перспективи застосування в клінічній практиці гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який є патогенетичним чинником псоріазу, має синхронізувальну та антиоксидантну дію [5, 17, 33]. Водночас результати досліджень з хронобіології та хрономедицини свідчать про необхідність хронодетермінованого застосування фізичних методів терапії та медикаментозних засобів лікування відповідно до параметрів хроноритмів показників гомеостазу пацієнтів, що значно підвищує їх ефективність [10, 23].

Метою даного дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на псоріаз завдяки комплексному методу з використанням хронодетермінованої антиоксидантної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 80 хворих на псоріаз (46 чоловіків і 34 жінки) віком 18-73 роки. Під час встановлення клінічного діагнозу брали до уваги скарги пацієнтів, дані анамнезу, характер клінічної картини дерматозу, наявність ускладнень. Діагноз звичайного (вульгарного) псоріазу встановлено у 63 (78,8%) хворих, у т. ч. поширену форму – у 58 (72,5%), обмежену – у 5 (6,3%) осіб, ексудативну – у 7 (8,8%), поширену форму з артропатією – у 5 (6,3%), себорейну – у 3 (3,8%), еритродермічну – у 2 (2,5%) осіб. У 59 (73,8%) хворих встановлено прогресуючу стадію псоріазу, у 21 (26,2%) – стаціонарну. У 72 (90,0%) обстежених псоріаз мав хронічний перебіг, у 8 (10,0%) осіб – виявлений уперше. У групу контролю включено 22 практично здорові особи (донори) такого самого віку.

Для об'єктивнішої характеристики клінічних проявів псоріазу й оцінки ефективності розробленого методу лікування у взятих на облік хворих вираховували індекс ураження шкіри і тяжкість псоріатичного процесу – PASI, середнє значення якого на початку лікування у обстежених пацієнтів становило $24,4 \pm 0,23$.

Для оптимізації лікування псоріазу на тлі базової терапії застосовували антиоксидантний засіб мелатоніну, який, зважаючи на встановлені в пацієнтів особливості циркадіанних коливань показників про- й антиоксидантної систем крові [20, 21], призначали хронодетерміновано – в другій половині дня (о 14.00. та за 30 хв до сну).

Для визначення ефективності розробленого методу лікування псоріазу пацієнтів було розподілено на дві репрезентативні групи: хворим 1-ї групи (порівняння; 41 пацієнт) призначали лише базову терапію (протизапальні, гіпосенсибілізуювальні, антигістамінні, седативні, дезінтоксикаційні, препарати, що покращують мікроциркуляцію, вітаміни) та засоби зовнішньої терапії залежно від стадії дерматозу; 2-ї (основна; 39 осіб) – додатково призначали хронодетерміновану антиоксидантну терапію (препарат мелатоніну по 0,5-1 таблетці о 14.00. та за 30 хв до сну впродовж 3-4 тиж).

Визначення ефективності різних методів лікування псоріазу проводили на підставі спостереження за динамікою клінічних проявів на шкірі та суб'єктивним станом пацієнтів з вирахуванням індексу PASI за найближчими віддаленими результатами лікування та показниками віддалених наслідків проведеної терапії. Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Стюдента (t). За вірогідну приймали різницю середніх значень при $p < 0,05$ [15].

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на псоріаз попередньо було встановлено зміни параметрів циркадіанних коливань показників про- й антиоксидантної систем крові, що в цілому свідчило про зростання інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів і білків з

формуванням ендогенної інтоксикації організму на тлі недостатності факторів антиоксидантного захисту, причому з підвищенням активності оксидантної системи крові у нічний час, а показників антиоксидантного захисту – у ранкові години зі зменшенням їх активності у післяобідній та вечірній час [20, 21].

Зважаючи на це, для підвищення ефективності лікування псоріазу розроблено комплексний метод, який передбачає призначення на тлі базової терапії хронодетермінованої (в другій половині дня) антиоксидантної терапії.

В якості антиоксидантної терапії у хворих на псоріаз застосовували антиоксидантний засіб – препарат мелатоніну, що є синтетичним аналогом нейропептиду мелатоніну, який синтезується шишкоподібним тілом в головному мозку. Його дія визначається вираженими антиоксидантним та імуномодулювальними ефектами, здатністю регулювати циркадіанні ритми, стабілізувати клітинні оболонки, нормалізувати проникність судинної стінки і підвищувати її стійкість до ушкоджувальних чинників, покращувати капілярну мікроциркуляцію. Антиоксидантний ефект мелатоніну пов'язують з перехопленням і нейтралізацією вільних радикалів (-ОН, -ООН, O₂, NO та ін.), що забезпечує підтримку антиоксидантного гомеостазу в тканинах організму [5, 17, 33]. Препарат мелатоніну випускають у вигляді таблеток, кожна з яких містить 0,003 г мелатоніну, а також допоміжні речовини (цукор молочний, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, кальцію стеарат).

Під час лікування пацієнти обох груп отримували базову терапію псоріазу – засоби з протизапальною, гіпосенсибілізуювальною, седативною, антигістамінною, дезінтоксикаційною, гепатопротекторною дією, вітамінні препарати тощо. Зовнішнє лікування хворим на псоріаз призначали з урахуванням стадії дерматозу.

У хворих на псоріаз 2-ї (основної) групи на тлі базового лікування додатково застосовували хронодетерміновану (в другій половині дня) антиоксидантну терапію – препарат мелатоніну, який призначали диференційовано, залежно від стадії та поширеності процесу на шкірі: по 0,5-1 таблетці 2 рази на добу о 14.00 та за 30 хв до сну впродовж 3-4 тиж.

Клінічні наслідки різних методів лікування хворих на псоріаз – базового (1-ша – група порівняння) та базового з додатковим призначенням хронодетермінованої антиоксидантної терапії (2-га – основна група) – визначені за станом хворих на момент їх виписування зі стаціонару, наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні наслідки різних методів лікування хворих на псоріаз (M±m)

Показники	Хворі на псоріаз			
	1-ша група		2-га група	
	абсолютні числа	%	абсолютні числа	%
Клінічне одужання	8	19,5	15	38,5
Значне покращання	19	46,3	17	43,6
Покращання	11	26,9	7	17,9
Без змін	3	7,3	–	–
Погіршення	–	–	–	–
Разом	41	100,0	39	100,0

Відповідно до наведених у табл. 1 даних, використання при псоріазі виключно базової терапії сприяло клінічному одужанню лише в 24,4% випадків, значному покращанню (зникнення практично всіх елементів з незначними залишковими проявами гіперемії та подекуди інфільтрації) – менше ніж у половини (46,3%) хворих, покращанню (із залишковими проявами помірної гіперемії та інфільтрації) – в кожного п'ятого (22,0%) хворого; клінічна картина залишилася практично без змін у 3 (7,3%) пацієнтів.

Кращі наслідки лікування констатовано у хворих 2-ї (основної) групи, яким додатково призначали хронодетерміновану антиоксидантну терапію (препарат мелатоніну): клінічне одужання встановлено більше ніж у третини (38,5%) пацієнтів, значне покращання – у 43,6% і покращання – у 17,9% хворих.

Клінічні наслідки різних методів лікування псоріазу, визначені з урахуванням динаміки індексу PASI, наведено в табл. 2.

Заданими табл. 2, до початку лікування середнє значення індексу PASI у хворих на псоріаз обох груп було майже однаковим. Після лікування у хворих 1-ї групи (порівняння) встановлено вірогідне зниження середнього значення індексу PASI на 62,9% порівняно з його значенням до початку лікування. Водночас у пацієнтів 2-ї (основної) групи завдяки додатковому застосуванню в комплексному лікуванні псоріазу хронодетермінованої антиоксидантної терапії (препарат мелатоніну) відзначено вірогідно кращі наслідки лікування дерматозу зі зменшенням індексу PASI на 73,8%.

Дані про середню тривалість стаціонарного лікування хворих на псоріаз у разі застосування різних методів терапії наведено в табл. 3.

Згідно з даними табл. 3, включення в комплексне лікування хворих на псоріаз хронодетермінованої антиоксидантної терапії (2-га – основна група) зумовило вірогідне скорочення термінів їх лікування в середньому на 3,1 ліжко-дня ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтами 1-ї групи (порівняння), які отримували лише засоби базової терапії.

Під час проведеного дослідження також встановлено, що додаткове призначення хворим на псоріаз хронодетермінованої антиоксидантної терапії (мелатонін) сприяє нормалізації показників прооксидантної (зниження підвищених рівнів малонового альдегіду, середньомолекулярних пептидів і фракцій окиснювальної модифікації білків) та антиоксидантної систем в крові пацієнтів (зростання активності церулоплазміну, каталази та відновленого глутатіону) [18].

Зважаючи на нормалізувальний вплив мелатоніну на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів – одного з патогенетичних чинників псоріазу – проведено аналіз віддалених наслідків комплексного лікування таких хворих із застосуванням препарату мелатоніну (2-га – основна група) порівняно з базовим лікуванням дерматозу (1-ша – група порівняння; табл. 4).

Як видно з табл. 4, застосування у хворих на псоріаз лише базової терапії (1-ша – група порівняння) не зумовило вірогідних змін віддалених результатів. Разом з тим, додаткове застосування на тлі базової тера-

пії хронодетермінованої антиоксидантної терапії – препарату мелатоніну (2-га – основна група) сприяло вірогідному ($p < 0,001$) подовженню тривалості ремісії (в середньому на 2,05 міс) та формуванню тенденції до зменшення кількості рецидивів дерматозу впродовж року.

Таким чином, додаткове застосування в комплексному лікуванні псоріазу хронодетермінованої (в другій половині дня) антиоксидантної терапії (препарату мелатоніну) з урахуванням особливостей циркадіанних ритмів оксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів сприяє підвищенню ефективності терапії хворих. Підтвердженням цього є відповідне зниженням індексу PASI, покращання найближчих і віддалених наслідків терапії, що свідчить про ефективність розробленого методу лікування дерматозу й обґрунтовує доцільність його застосування в терапії хворих на псоріаз.

Висновки

Застосування в комплексному лікуванні псоріазу антиоксидантного засобу мелатоніну, який призначають хронодетерміновано (в другій половині дня) відповідно до характеру циркадіанних ритмів показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, сприяє підвищенню ефективності терапії псоріазу, скорочує терміни лікування пацієнтів, а також подовжує тривалість ремісії.

Таблиця 2. Динаміка індексу PASI у хворих на псоріаз у разі застосування різних методів лікування (М±m)

Індекс PASI	Хворі на псоріаз (n=80)	
	1-ша група, n ₁ =41	2-га група, n ₂ =39
До лікування	25,04±0,37	24,0±0,40 p _{1,2} >0,05
Після лікування	9,29±0,90	6,28±0,57 p _{1,2} <0,01
p (до/після лікування)	<0,001	<0,001

Примітка: p_{1,2} – вірогідність різниці показників у хворих різних груп.

Таблиця 3. Тривалість лікування хворих на псоріаз у разі застосування різних методів терапії (М±m)

Показник	Хворі на псоріаз (n=80)	
	1-ша група, n ₁ =41	2-га група, n ₂ =39
Тривалість лікування (ліжко-дні)	26,6±0,32	23,5±0,21 p _{1,2} <0,001

Примітка: p_{1,2} – вірогідність різниці показників у хворих різних груп.

Таблиця 4. Порівняльні дані віддалених наслідків різних методів лікування хворих на псоріаз (М±m)

Показники	Хворі на псоріаз			
	1-ша група, n ₁ =41		2-га група, n ₂ =39	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тривалість ремісії (місяці)	4,85±0,315	4,73±0,210	4,90±0,284	6,95±0,414
	p>0,05		p<0,001	

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є визначення впливу хронодетермінованої антиоксидантної терапії псоріазу на показники різних ланок гомеостазу пацієнтів для вдосконалення патогенетичних методів лікування цього дерматозу.

Література

1. Анфілова М.Р. Дослідження залежності показників систем анти- та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням // Укр. ж. дерматолог., венеролог., косметолог. – 2007. – № 1. – С. 48-51.
2. Беловол А.Н. Нарушение регуляторных механизмов апоптоза в патогенезе псориаза // Дерматолог та венеролог. – 2010. – № 1 (47). – С. 31-343.
3. Беляев Г.М. Современное представление о патогенезе псориазической артропатии и лечении этих больных // Дерматолог та венеролог. – 2010. – № 1 (47). – С. 7-30.
4. Болотна Л.А. Добові ритми коливань лімфоцитів крові у хворих на звичайний псоріаз // Сучасний менеджмент в дерматовенерології: діагностичні, лікувальні та організаційно-правові аспекти. – 2007. – С. 19-20.
5. Броше Е.А. Роль мелатонина в патогенезе псориаза // Вестн. дерматолог. и венеролог. – 2007. – № 1. – С. 20-22.
6. Буянова О.В. Комплексне лікування псоріазу з використанням Кверцетину та Ербісолу // Укр. ж. дерматолог., венеролог., косметолог. – 2007. – № 2 (25). – С. 102.
7. Височанська Т. П. Зміни макро- та мікроелементного складу біологічних субстратів у хворих на псоріаз та екзему // Ж. дерматовенеролог., косметолог. ім. М.О. Торсуєва. – 2008. – № 1-2 (16). – С. 159-160.
8. Денисенко О.І. Патогенетична роль прооксидантної системи крові у хворих на псоріаз // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини: Тези допов. науково-практ. конф. – Чернівці, 2004. – С. 67-68.
9. Дмитрук В. Биоритмологические характеристики иммунитета у больных псориазом // Рус. ж. кожн. и венер. болезней. – 2008. – № 2. – С. 24-27.
10. Загускин С.Л. Биоуправляемая лазерная хронотерапия // Применение лазеров в медицине и биологии: Матер. XXI Междунар. научно-практ. конф. – Одесса, 2004. – С. 81.
11. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николае [и др.] // Вестн. дерматолог. и венеролог. – 2010. – № 1. – С. 35-47.
12. Кашутин С.Л. Особенности клинического течения наследственного псориаза // Рус. ж. кожн. и венер. болезней. – 2008. – № 1. – С. 27-28.
13. Коляденко В.Г. Оцінка якості життя хворих на псоріаз у процесі лікування препаратом Дайвобет // Укр. ж. дерматолог., венеролог., косметолог. – 2009. – № 1 (32). – С. 13-16.
14. Кутасевич Я.Ф. Місце мікроелементів у патогенезі артропатичного псоріазу // Практ. медицина. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 69-70.
15. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
16. Лемко І.С. Роль показників перекисного окиснення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту у формуванні оксидантного стресу у хворих на псоріаз // Укр. ж. дерматолог., венеролог., косметолог. – 2008. – № 3 (30). – С. 5-9.
17. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 4-6.
18. Приймак А.В. Вплив комплексного лікування із застосуванням Віта-мелатоніну та лазерної терапії на показники про- й антиоксидантної систем крові у хворих на псоріаз // Вісн. наук. дослідж. – 2006. – № 4 (45). – С. 73-77.
19. Приймак А.В. Клініко-епідеміологічні аспекти псоріазу у жителів Буковини // Бук. мед. вісн. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 73-76.
20. Приймак А.В. Стан та хроноритми окиснювальної модифікації білків у хворих на псоріаз // Дерматовенеролог., косметолог., сексопатолог. – 2005. – № 3-4 (8). – С. 67-70.
21. Приймак А.В. Хроноритми показників антиоксидантної системи крові у хворих на псоріаз // Ж. дерматовенеролог. та косметолог. ім. М.О. Торсуєва. – 2006. – № 1-2 (12). – С. 64-68.
22. Радионов В.Г. Новые подходы к фармакологической коррекции тревожных состояний у больных псориазом // Укр. ж. дерматолог., венеролог., косметолог. – 2008. – № 4 (31). – С. 27-30.
23. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
24. Эффективность и безопасность лечения больных тяжелыми формами псориаза / А.Л. Бекулев, С.С. Кравченя, Н.А. Слесаренко [и др.] // Вестник дерматолог. и венеролог. – 2010. – № 2. – С. 72-81.
25. Alsufyani M. Psoriasis and the metabolic syndrome / M. Alsufyani, A. Golant, M. Lebwohl // Dermatol. therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 137-143.
26. Duffin K. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association / K. Duffin, J. Woodcock, G. Krueger // Ibid. – P. 101-113.
27. Gino A. Psoriasis and cardiovascular disease / A. Gino, V. Michelangelo, N. Cassano // Ibid. – P. 144-151.
28. Gisondi P. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract / P. Gisondi, M. DelGiglio, A. Cozzi, G. Girolomoni // Ibid. – P. 155-159.
29. Immunopathogenesis of psoriasis / R. Sabat, S. Philipp, C. Hoflich [et al.] // Experim. dermatol. – 2007. – Vol. 16, № 10. – P. 779-798.
30. Lim K. Disseminated molluscum contagiosum in a patient with chronic plaque psoriasis taking methotrexate / K. Lim, C. Foo // Clin. experim. dermatol. – 2007. – Vol. 32, № 5. – P. 591-593.
31. Naldi L. Epidemiology of comorbidities in psoriasis / L. Naldi, S.R. Mercuri // Dermatol. therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 114-118.
32. Sampogna F. Age, gender, quality of life and psychological distress in patients hospitalized with psoriasis / F. Sampogna, M.M. Chren, C.F. Melchi [et al.] // Brit. J. dermatol. – 2006. – Vol. 154, № 2. – P. 325-331.
33. Skene D.J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin / D.J. Skene, J. Arendt // Ann. clin. biochem. – 2006. – Vol. 43, № 5. – P. 344-353.
34. Wahl A.K. Changes in quality of life in persons with eczema and psoriasis after treatment in departments of dermatology / A.K. Wahl // Acta dermato-venereol. – 2006. – Vol. 86, № 3. – P. 198-201.

