

УДК 616.517-036.16/.17:577.352.2-085.862:612.123:612.014.1.017.11]-07 (045)

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ПСОРИАЗЕ

Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112) masha1085@mail.ru

С целью обоснования применения препарата «Фосфоглив» в составе комплексной терапии в практике при среднетяжелом и тяжелом псориазе проведена сравнительная оценка влияния данного препарата на динамику содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов и липидного профиля крови. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью использования прикладной программы Statistica-6. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-75 процентиль). Установлено, что применение препарата «Фосфоглив» в комплексной терапии больных псориазом способствует уменьшению распространенности эфлоресценций и тяжести течения псориатического процесса на коже в более ранние сроки, сочетающиеся с одновременной нормализацией уровня ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ при снижении уровня ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и С-реактивного белка. Позитивное влияние препарата «Фосфоглив» на показатели цитокинового статуса и липидного профиля крови позволяет рекомендовать его для широкого применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Ключевые слова: псориаз, цитокины, липиды, «Фосфоглив».

ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS IN COMPLEX TREATMENT AT THE MIDDLE-SEVERE AND SEVERE PSORIASIS

Akhlopkina M.V., Svistunov A.A., Bakulev A.L.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

For the purpose of a substantiation of application of a preparation «phosphogliv» as a part of complex therapy in practice at a middle-severe and severe psoriasis on contents dynamics in blood of pro- and antiinflammatory cytokines and a lipide profile of a blood the comparative estimation of influence of the given preparation is carried out. Statistical processing of results was spent by means of use of the applied program Statistica-6. Results are presented in the form of a median with interquartile scope (25-75 percentile). It is established that application of the preparation «phosphogliv» in complex therapy of patients with psoriasis promotes prevalence reduction of efflorescentia and severity of a psoriasis process current on a skin in early period combined with simultaneous normalization of level IL-1 β , IL-8, IL-10, INF- γ at reduction depression of the level of general cholesterol, cholesterol lipoprotein of low density, cholesterol lipoprotein of very low density and S-reactive protein. Positive influence of the preparation «phosphogliv» on the cytokine status and a lipid profile of a blood rates allows to recommend it for wide application at patients with middle-severe and severe psoriasis.

Key words: psoriasis, cytokines, lipids, phosphogliv.

Введение. Псориаз – одна из самых распространенных форм хронических дерматозов, которым страдает от 3 до 7% населения земного шара. В последнее время все чаще псориаз рассматривают как системное заболевание из-за вовлечения в процесс не только кожи, но также суставов, ряда внутренних органов, называя его «псориатической болезнью». В настоящее время доминирующей является генетическая теория развития псориаза [3]. Неврологические, эндокринные, средовые, инфекционные и иные факторы рассматриваются в качестве триггеров, запускающих сложный иммунопатологический

процесс в организме пациентов, который реализуется в виде гиперпролиферации кератиноцитов, нарушая их дифференцировку и формируя иммунное воспаление в дерме [1].

Показано, что избыточный выброс цитокинов в процессе развития воспалительной реакции при обострении псориаза способствует изменению соотношения фракций липопротеидов крови [8]. Выявленные изменения в системе про- и противовоспалительных цитокинов и дислипидемий у больных псориазом свидетельствуют о мембранеструктурных процессах, развивающихся как в печени, так, вероятно, и в клетках стенок сосудов, в кератиноцитах, что приводит к микрогемодинамическим нарушениям, усугубляет течение дерматозов и дает основание для назначения в комплексной терапии препаратов для коррекции данных нарушений.

Цель исследования: изучение клинической эффективности применения препарата «Фосфоглив» у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Материал и методы исследования: Под нашим наблюдением находилось 120 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет в прогрессирующей стадии псориаза, из них 64 мужчин (60%) и 56 женщин (40%), страдающих тяжелой и среднетяжелой формами псориаза. В качестве контрольной группы обследованы 25 практически здоровых лиц (средний возраст $36 \pm 1,6$ года). Больные находились на лечении в клинике кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ. У большинства больных – 88 чел. (73,3%) – имел место вульгарный псориаз. У 32 пациентов (26,6%) наблюдалась экссудативная форма заболевания. Индекс PASI у наблюдавшихся лиц с псориазом колебался в пределах от 21,7 до 48,6 ($34,25 \pm 4$). При этом среднетяжелую форму псориаза констатировали у 48 (40%) пациентов (индекс PASI- $25,4 \pm 2$, ДИКЖ- $15,5 \pm 4$), тяжелую – у 72 (60%) больных (индекс PASI- $40,1 \pm 4$, ДИКЖ- $20,1 \pm 2$). У всех пациентов процесс на коже находился в стадии прогрессирования, у части из них сопровождался субъективными симптомами в виде малоинтенсивного зуда.

Все пациенты были разделены на группы по степени тяжести течения псориаза.

Все пациенты получали гипосенсибилизирующие препараты. В основной группе (60 пациентов) дополнительно назначали препарат «Фосфоглив» (производитель ОАО «Фармстандарт-Лексредства») в капсулах по 200 мг 3 раза в день на курс (21 день).

Фосфоглив, действующее вещество – фосфатидилхолин растительного происхождения и тринатриевая соль глицерризиновой кислоты, разработан в ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.М. Ореховича РАМН. Фосфоглив способен встраиваться в структуру клеточных мембран, замещая дефекты липидного биослоя, что ведет к

восстановлению барьерной функции кожи, положительно влияет на динамику течения дерматоза, снижает активность воспалительного процесса, способствует нормализации липидного состава сыворотки крови, свидетельствуя о липотропном и мембранстабилизирующем действии [7]. Натрия глицирризинат стимулирует продукцию интерферона, повышает фагоцитоз, увеличивает активность естественных киллеров и, что особенно важно в дерматологической практике, обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим действием и др. С учетом повышенной заинтересованности печени и липидных нарушений в патогенезе псориаза применение препарата «Фосфоглив» при псориазе патогенетически оправданно [7].

Группу сравнения составили 60 пациентов, получавшие «Эссенциале форте Н» (производитель А. NATTERMAN and Cie.GmbH, Германия) по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в день, на курс лечения в течение 21 дня.

Кожный статус и тяжесть псориаза оценивали с помощью индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [5]. О качестве жизни наблюдавшихся лиц судили по величине индекса ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни) [5]. Одновременно с оценкой клинических проявлений псориаза исследовали содержание основных про- и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , ИНФ- γ в сыворотке крови. Также исследовали биохимический анализ крови, включая общий холестерин (ОХС), триглицериды крови (ТГ), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП), холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХСЛПОНП) в сыворотке крови и С-реактивный белок. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью использования прикладной программы Statistica-6, метод Шапиро–Вилкса с учетом критерия Крускала–Уоллиса, непараметрического U-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75 перцентиль).

Результаты и их обсуждение. При комплексном лечении пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения заболевания с применением препарата «Фосфоглив» статистически достоверное ($p=0,005$) снижение величин PASI происходило в более ранние сроки, чем в группе, получавшей препарат «Эссенциале форте Н», свидетельствуя о благоприятном влиянии данного лекарственного средства на распространенность и тяжесть псориаза, а также на качество жизни наблюдавшихся лиц [7]. Одновременно в группе пациентов, получавших «Фосфоглив», наблюдали нормализацию показателей липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП), холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХСЛПОНП) и

С-реактивного белка, а также ряда показателей системы цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИНФ- γ , ИЛ-10) [2; 4; 6]. В группе со среднетяжелым течением псориаза уровень ИЛ-1 β и ИЛ-8 в результате лечения снижался в обеих группах и приближался к показателям в группе доноров. Уровень ИНФ- γ и ИЛ-10 в результате комплексного лечения с применением препарата «Фосфоглиф» имел более явное статистически достоверное снижение по сравнению с группой, принимавшей препарат «Эссенциале форте Н» в составе комплексной терапии (табл. 1).

Таблица 1 – Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ в сыворотке крови у пациентов с псориазом при среднетяжелом течении заболевания, получавших препараты «Эссенциале форте Н» и «Фосфоглив» в комплексной терапии заболевания

Группы наблюдения	Доноры (n=25)	Группа больных псориазом среднетяжелого течения до лечения	Среднетяжелое течение заболевания				Достоверность различия групп (p) (по Манну-Уитни (p ₃))
			Комплексная терапия с препаратом «Эссенциале форте Н» (n=30)		Комплексная терапия с препаратом «Фосфоглив» (n=30)		
			После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	
ИЛ-1 β , пкг/мл	4,42 [3,6; 6,8]	11,52 [9,65; 17,6]	3,7 [2,3; 8,7]	p ₁ =0,0004 p ₂ =0,01	3,6 [3,1; 4,3]	p ₁ =0,0001 p ₂ =0,06	p ₃ =0,43
ИЛ-8, пкг/мл	5,45 [5,2; 6,4]	60,13 [49,25; 77,7]	7,32 [1,1; 13,2]	p ₁ =0,00004 p ₂ =0,002	7,73 [4,1; 11,5]	p ₁ =0,00003 p ₂ =0,002	p ₃ =0,03
γ -ИНФ, пкг/мл	12,61 [11,2; 3,8]	18,84 [6,95; 29,05]	17,47[5,6; 31,6]	p ₁ =0,04 p ₂ =0,005	2,72 [1,31; 5,6]	p ₁ =0,00001 p ₂ =0,00007	p ₃ =0,00004
ИЛ-10, пкг/мл	1,84 [0,6; 3,1]	21,25 [8,3; 30,35]	9,3 [5,4; 24,2]	p ₁ =0,008 p ₂ =0,0005	5,92 [0; 10,9]	p ₁ =0,0008 p ₂ =0,0003	p ₃ =0,006

Примечания к таблицам 1, 2, 3, 4:

p_1 – достоверность различия показателей пациентов в группах наблюдения больных псориазом до и после лечения внутри групп;

p_2 – достоверность различия показателей пациентов в группах наблюдения больных псориазом после лечения по сравнению с аналогичными показателями группы доноров;

p_3 – достоверность различия показателей пациентов в группах наблюдения больных псориазом после лечения при терапии с препаратами «Эссенциале форте Н» и «Фосфоглив».

При анализе уровня липидного профиля крови в группе со среднетяжелым течением псориаза нами констатированы тенденция к большему снижению показателей ОХС, ХСЛПНП и ХСЛПОНП в группе, принимавшей препарат «Фосфоглив», по сравнению с показателями в группе, принимавшей препарат «Эссенциале форте Н» в составе комплексной терапии. В обеих группах в результате комплексного лечения показатели ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП оставались выше значений по сравнению с показателями в группе доноров. Уровень С-реактивного белка в обеих группах в результате лечения снижался, и в большей степени снижение происходило в группе пациентов, принимавшей «Фосфоглив» в комплексной терапии заболевания (табл. 2).

Таблица 2 – Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ в сыворотке крови у пациентов с псориазом при тяжелом течении заболевания, получавших препараты «Эссенциале форте Н» и «Фосфоглив» в комплексной терапии заболевания

Исследуемые показатели	Доноры (n=25)	Группа больных псориазом тяжелого течения до лечения	Тяжелое течение заболевания				Достоверность различия групп (p) (по Манну-Уитни (p ₃))
			Комплексная терапия с препаратом «Эссенциале форте Н» (n=30)		Комплексная терапия с препаратом «Фосфоглив» (n=30)		
			После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	
ИЛ-1 β , пкг/мл	4,42 [3,6; 6,8]	29,15 [19; 48,7]	2,91[2,2; 6,8]	p ₁ =0,00004 p ₂ =0,01	3,39 [3,1; 3,7]	p ₁ =0,00001 p ₂ =0,06	p ₃ =0,04
ИЛ-8, пкг/мл	5,45 [5,2; 6,4]	77,66 [31,1; 174,4]	5,48 [0; 14,6]	p ₁ =0,000003 p ₂ =0,02	6,72 [4,4; 10,7]	p ₁ =0,000002 p ₂ =0,01	p ₃ =0,03
γ -ИНФ, пкг/мл	12,61 [11,2; 3,8]	67,08 [25,6;132,8]	8,51 [5,6; 20,7]	p ₁ =0,000004 p ₂ =0,005	2,71 [0; 2,9]	p ₁ =0,000001 p ₂ =0,00007	p ₃ =0,0004
ИЛ-10, пкг/мл	1,84 [0,6; 3,1]	63,05 [30,5; 132,5]	8,31 [2,7; 21,4]	p ₁ =0,000007 p ₂ =0,0006	3,81 [0; 9,9]	p ₁ =0,000008 p ₂ =0,003	p ₃ =0,005

При анализе показателей цитокинового статуса в группе с тяжелым течением заболевания уровень ИЛ-1 β и ИЛ-8 имел явное статистически достоверное снижение в обеих группах пациентов и приближался к уровню доноров. Уровень ИНФ- γ и ИЛ-10 в результате комплексной терапии с препаратами «Эссенциале форте Н» и «Фосфоглив» также снижался, при этом оставаясь выше показателей в группе доноров. В большей степени снижение происходило в группе больных псориазом, получавшей препарат «Фосфоглив» в комплексной терапии заболевания (табл. 3).

Таблица 3 – Содержание липидов крови и С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с псориазом при среднетяжелом течении заболевания, получавших препараты «Эссенциале форте Н» и «Фосфоглив» в комплексной терапии заболевания

Исследуемые показатели	Группы наблюдения	Доноры (n=25)	Группа больных псориазом среднетяжелого течения до лечения	Среднетяжелое течение заболевания				Достоверность различия групп (p) (по Манну-Уитни(p ₃))
				Комплексная терапия с препаратом «Эссенциале форте Н» (n=30)		Комплексная терапия с препаратом «Фосфоглив» (n=30)		
				После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	
ХС, ммоль/л		4,53 [4,3; 4,8]	6,31 [6,1; 6,6]	6,35 [4,8; 7,2]	p ₁ =0,22 p ₂ =0,01	6,08 [5,6; 6,5]	p ₁ =0,02 p ₂ =0,03	p ₃ =0,02
ЛПОНП, ммоль/л		0,62 [0,5; 0,7]	0,84 [0,82; 0,87]	0,81 [0,755; 0,84]	p ₁ =0,47 p ₂ =0,02	0,76 [0,73; 0,94]	p ₁ =0,05 p ₂ =0,05	p ₃ =0,03
ЛПНП, ммоль/л		3,03 [2,8; 3,2]	6,32 [5,56; 6,55]	6,77 [6,12; 7,52]	p ₁ =0,02 p ₂ =0,04	6,04 [4,3; 7,95]	p ₁ =0,07 p ₂ =0,08	p ₃ =0,01
ЛПВП, ммоль/л		1,21 [1,1; 1,3]	1,16 [0,95; 1,3]	1,35 [0,84; 1,81]	p ₁ =0,45 p ₂ =0,23	0,81 [0,75; 0,88]	p ₁ =0,01 p ₂ =0,03	p ₃ =0,05
СРБ, мг/л		0,95 [0,1; 3,5]	73,52 [5,6; 95,8]	67,91 [9,8; 140,1]	p ₁ =0,01 p ₂ =0,000004	33,5 [7,7; 82,6]	p ₁ =0,002 p ₂ =0,0004	p ₃ =0,004
ТГ		1,94 [1,7; 2,1]	2,11 [1,85; 2,5]	1,76 [1,66; 1,85]	p ₁ =0,35 p ₂ =0,82	1,74 [1,61; 2,07]	p ₁ =0,51 p ₂ =0,23	p ₃ =0,31

В группе с тяжелым течением заболевания показатели ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП в результате комплексного лечения с применением препаратов «Эссенциале форте Н» и «Фосфоглив» имели тенденцию к снижению, оставаясь выше значений в группе доноров. В большей степени это происходило в группе больных псориазом, принимавших препарат «Фосфоглив» в комплексной терапии пациентов с данным дерматозом. Уровень С-реактивного белка в результате комплексного лечения с применением препарата «Эссенциале форте Н» достоверно нарастал, в то же время в группе, принимавшей «Фосфоглив», данный показатель достоверно снижался в результате проведенной терапии (табл. 4).

Таблица 4 – Содержание липидов крови и С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с псориазом при тяжелом течении заболевания, получавших препараты «эссенциале форте Н» и «Фосфоглив» в комплексной терапии заболевания

Исследуемые показатели	Доноры (n=25)	Группа больных псориазом тяжелого течения до лечения	Тяжелое течение заболевания				Достоверность различия групп (p) (по Манну-Уитни (p ₃))
			Комплексная терапия с «Эссенциале форте Н» (n=30)		Комплексная терапия с препаратом «Фосфоглив» (n=30)		
			После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	После лечения	p ₁ по Уилкокосу, p ₂ по Манну-Уитни	
ХС, ммоль/л	4,53[4,3; 4,8]	6,22 [6,1; 6,5]	6,44 [5,8; 7,2]	p ₁ =0,02 p ₂ =0,01	6,01 [5,6; 6,4]	p ₁ =0,03 p ₂ =0,03	p ₃ =0,01
ЛПОНП, ммоль/л	0,62 [0,5; 0,7]	0,79 [0,76; 0,81]	0,83[0,72; 1]	p ₁ =0,27 p ₂ =0,02	0,66 [0,63; 0,85]	p ₁ =0,05 p ₂ =0,53	p ₃ =0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,03 [2,8; 3,2]	6,35 [5,8; 6,9]	6,71 [5,67; 7,96]	p ₁ =0,03 p ₂ =0,04	6,34 [4,3; 7,66]	p ₁ =0,66 p ₂ =0,07	p ₃ =0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,21 [1,1; 1,3]	1,25[1,1; 1,3]	1,34 [1; 2,1]	p ₁ =0,15 p ₂ =0,22	0,94 [0,79; 1,29]	p ₁ =0,45 p ₂ =0,27	p ₃ =0,05
СРБ, мг/л	0,95 [0,1; 3,5]	27,14 [17,5; 66,9]	65,82 [7,6; 152,6]	p ₁ =0,001 p ₂ =0,000004	24,9 [7,4; 54,4]	p ₁ =0,02 p ₂ =0,0004	p ₃ =0,004
ТГ	1,94 [1,7; 2,1]	1,73[1,7; 2,3]	1,75 [1,58;2,27]	p ₁ =0,45 p ₂ =0,83	1,69 [1,57; 1,86]	p ₁ =0,71 p ₂ =0,03	p ₃ =0,62

Выводы. Применение препарата «Фосфоглив» в комплексной терапии больных псориазом способствует уменьшению распространенности эффоресценций и тяжести течения псориатического процесса на коже в более ранние сроки по сравнению с применением в комплексной терапии препарата «Эссенциале форте Н». Лекарственный препарат «Фосфоглив» в большей степени оказывает благоприятное влияние на качество жизни больных с данным дерматозом и способствует нормализации ряда патохимических и иммунологических сдвигов в организме больных псориазом (уровней про- и противовоспалительных цитокинов – ИНФ- γ , ИЛ-10, показателей липидного профиля крови – ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП), что позволяет рекомендовать его для широкого применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Список литературы

1. Бутов Ю.С. [и др.] Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 5. – С. 23–27.
2. Грашин Р.А. [и др.] Системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты как индикаторы активности пролиферации креатиноцитов при псориазе // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 18–24.
3. Ипатова О.М. [и др.] Теоретические основы применения эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты в медицине // Симпозиум «Опыт клинического применения отечественного гепатопротектора "Фосфоглив"». 8-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2001. – С. 35–37.
4. Катунина О.Р. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39–46.
5. Копытова Т.В. [и др.] Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – Т. 2. – № 2. – С. 10–13.
6. Кубанова А.А. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе / А.А. Кубанова, О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 70–79.

7. Охлопков В.А. [и др.] Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 4. – С. 33–39.
8. Фалько Е.В. Нарушения липидного обмена при псориатической болезни / Е.В. Фалько, Б.С. Хышиктуев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 118–122.

Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Слесаренко Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.