

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Е. В. Донцова¹

Проведено исследование возможности коррекции нарушений липидного обмена у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) путем дополнительного применения семакса. 58 пациентов 1-й группы получали традиционную терапию, 60 пациентов 2-й группы дополнительно получали 0,1 % раствор семакса интраназально 600 мкг/сут в течение 10 дней. Установлено, что включение семакса в комплексное лечение больных псориазом с МС сопровождается снижением повышенных до лечения сывороточных уровней общего холестерина (общий ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП и повышением сниженного до лечения показателя ХС ЛПВП в отличие от стандартного лечения, которое не оказывает статистически достоверного влияния на уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в сыворотке крови.

Ключевые слова: псориаз; метаболический синдром; липидный обмен; семакс.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых и безопасных терапевтических методов, позволяющих повысить эффективность лечения псориаза, остается одной из актуальнейших проблем дерматологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости, недостаточной изученностью патогенеза, низкой эффективностью существующих терапевтических средств и высокой частотой резистентности к терапии [7, 15, 17]. Учитывая существенный вклад в патогенез псориаза метаболических расстройств [4, 11, 12, 13, 14], а также важную роль нарушений липидного обмена в развитии псориаза [1, 6, 10, 16] представляется целесообразным применение лекарственных препаратов, корригирующих липидные нарушения при данном заболевании. За последнее время выполнены клиническо-лабораторные исследования, продемонстрировавшие особенности применения статинов в качестве липид-снижающей терапии при псориазе [2, 10]. Действие статинов основано на ингибировании фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Благодаря торможению биосинтеза холестерина в печени статины уменьшают внутриклеточные запасы холестерина. Это вызывает образование повышенного количества рецепторов к ЛПНП и ускоряет их удаление из плазмы. Вместе с тем прием статинов, снижая уровень холестерина, ЛПНП, связан с частым риском развития побочных эффектов (гиперферментемия, миопатия, реже — рабдомиолиз), требует длительного контроля

за уровнем активности печеночных ферментов. Особенности механизмов развития псориаза и метаболического синдрома (МС), положительные лечебные эффекты регуляторных пептидов при данном заболевании [3, 9] определили актуальность изучения коррекции метаболических нарушений у больных псориазом с МС при дополнительном применении семакса — синтетического аналога фрагмента адренокортикотропного гормона — АКТГ₄₋₁₀ (гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro).

Целью работы явилось исследование возможности коррекции нарушений липидного обмена у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом путем дополнительного применения семакса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено пострегистрационное проспективное наблюдательное открытое сравнительное исследование (протокол № 2 этического комитета ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко от 19.03.2013 г.). В выборку включено 118 пациентов (60 мужчин и 58 женщин) в возрасте 40–65 лет, средний возраст (54,55 ± 5,44) лет. Все пациенты имели вульгарный псориаз и сопутствующий метаболический синдром, диагностированный согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009 г.) [8]. Критериями включения в исследование явились: возраст 40–65 лет, установленный клинический диагноз вульгарного псориаза, наличие метаболического синдрома, подписанное пациентом информированное согласие. Объективные признаки псориаза оценивали при осмотре больных с учетом особенностей проявле-

¹ ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394005, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

ний на коже: эритема, инфильтрация, шелушение и площади поражения с вычислением индекса тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index). При сумме баллов до 10 степень тяжести псориаза оценивалась как лёгкая, от 10 до 50 — средняя, выше — тяжёлая [5].

Все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены методом слепой выборки на 2 равные группы — основную и сравнения, соответствующие друг другу по показателям степени тяжести заболевания, полу и возрасту. Больные в 1-й группе (сравнения, $n = 58$) получали только стандартную терапию — гипосенсибилизирующие, детоксицирующие средства, гепатопротекторы, местное лечение. Больные 2-й группы (основная, $n = 60$) использовали на фоне традиционной стандартной терапии 0,1 % раствор семакса (ЗАО Инновационный научно-производственный центр “Пептоген”, Москва) интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день из расчета 600 мкг в сутки в течение 10 дней.

Контроль за эффективностью терапии осуществляли по клинической картине и биохимическим параметрам крови. У всех больных при поступлении, по окончании курса терапии (на 13 – 14 день) и на 90 день наблюдения анализировали содержание в крови общего холестерина (общий ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ). Уровень общего холестерина оценивали энзиматическим методом — ферментативным колориметрическим тестом (CHOD PAP) с использованием реагентов Brocon Fluitest CHOL. Триглицериды исследовали энзиматическим (GPO-PAP) методом (метод Триндера) на спектрофотометре с длиной волны 500 нм с использованием реактивов Triglycerides BioSystems. ХС ЛПВП измеряли спектрофотометрически ферментативным методом с использованием полимера и детергента фирмы “Гален”. Уровень ХС ЛПНП определяли расчетным методом по формуле W. Friedewald (1972):

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = (\text{ХС общ} - \text{ХС ЛПВП}) - \text{ТГ}/2,2.$$

По окончании лечения пациенты оценивали удовлетворенность проведенной терапии по 5-балльной шкале, основываясь на переносимости и удобстве использования препарата: 5 баллов — отлично, 4 — хорошо, 3 — удовлетворительно, 2 — неудовлетворительно, 1 — глубоко неудовлетворительно. О безопасности терапии судили по частоте возникновения неблагоприятных побочных эффектов.

В качестве контрольной группы обследованы 50 здоровых добровольцев.

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica. Для установления достоверности различий между группами использовали критерий

Стьюдента. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных псориазом до лечения наблюдалась среднетяжёлая форма заболевания, PASI ($49,78 \pm 0,44$) балла у больных 1-й группы и ($49,69 \pm 0,43$) балла во 2-й группе, а также признаки метаболического синдрома: абдоминальное ожирение II степени со значением индекса массы тела ($37,26 \pm 0,32$) кг/м² у больных 1-й группы и ($37,87 \pm 0,3$) кг/м² — у больных 2-й группы, окружность талии ($121,43 \pm 1,27$) см у больных 1-й группы и ($123,35 \pm 1,31$) см — во 2-й группе.

Показатели крови, отражающие особенности липидного обмена у больных до лечения, после его окончания (на 13 – 14 день) и через 3 мес наблюдения, представлены в таблице.

Из таблицы видно, что у пациентов обеих групп до начала терапии наблюдаются выраженные изменения уровня общего ХС. Концентрация общего ХС в крови у больных псориазом с МС в 1,6 раза превышает значение его у лиц в контрольной группе ($p < 0,05$ для обеих групп). Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, представленные в таблице, до лечения средний уровень ТГ в крови у больных обеих групп оказался в 2,2 раза выше уровня ТГ в контрольной группе ($p < 0,05$ для обеих групп). Из данных таблицы следует, что у больных псориазом при наличии метаболических расстройств имеет место повышение сывороточной концентрации ХС ЛПНП в 2,2 раза, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$ для обеих групп), а сывороточная концентрация ХС ЛПВП в 1,8 раза ниже, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$ для обеих групп).

Анализ эффективности 2 вариантов терапии показал, что в 1-й группе больных на 13 – 14 день после традиционного лечения достоверных изменений со стороны исследуемых показателей липидного обмена не отмечено ($p > 0,05$ для всех показателей).

Напротив, после комплексной терапии с дополнительным включением семакса у пациентов 2-й группы уже на 13 – 14 день выявлена положительная динамика показателей липидного обмена с выраженной коррекцией сывороточных уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, что наглядно продемонстрировано в таблице. Так, сразу после лечения содержание общего ХС уменьшается на 12,4 % до ($5,93 \pm 0,06$) ммоль/л, ТГ на 21,3 % до ($2,14 \pm 0,04$) ммоль/л, а ХС ЛПНП на 19,5 % до ($3,79 \pm 0,07$) ммоль/л, по сравнению с состоянием до лечения ($p < 0,05$ для всех показателей). Одновременно регистрируется повышение уровня ХС ЛПВП в сыровотке крови на 39,8 % до ($1,16 \pm 0,03$) ммоль/л относительно исходного значения до лечения ($p < 0,05$).

В ходе проводимой терапии все больные хорошо переносили лечение, побочное действие семакса не

Уровень общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП в сыворотке крови больных псориазом с МС при различных вариантах терапии ($M \pm m$)

Группы обследуемых		Общий ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	
Здоровые лица ($n = 50$)		4,18 ± 0,08	1,25 ± 0,03	2,11 ± 0,06	1,5 ± 0,03	
1 группа ($n = 58$)	до лечения	6,73 ± 0,07*	2,7 ± 0,04*	4,67 ± 0,04*	0,83 ± 0,02*	
	после лечения	13 – 14 день	6,61 ± 0,07*	2,62 ± 0,04*	4,49 ± 0,05*	0,93 ± 0,02*
		3 мес	6,68 ± 0,09*	2,72 ± 0,04*	4,61 ± 0,07*	0,84 ± 0,02*
2 группа ($n = 60$)	до лечения	6,77 ± 0,06*	2,72 ± 0,05*	4,71 ± 0,03*	0,83 ± 0,02*	
	после лечения	13 – 14 день	5,93 ± 0,06*#	2,14 ± 0,04*#	3,79 ± 0,07*#	1,16 ± 0,03*#
		3 мес	5,94 ± 0,06*#	2,17 ± 0,04*#	3,8 ± 0,07*#	1,15 ± 0,02*#

Примечание: пациенты 1-й группы получали стандартное лечение, 2-й группы — семакс и стандартное лечение.

* $p < 0,05$ — достоверность различий относительно группы здоровых лиц;

$p < 0,05$ — достоверность различий относительно показателей до лечения.

отмечено ни у одного из пациентов. Удобство использования препарата 86,9 % пациентов оценили на отлично и 4,1 % на хорошо. Полученные результаты согласуются с исследованиями других авторов, отмечающих позитивное влияние нейропептидных препаратов, обладающих стресс-лимитирующим действием, таких как даларгин (синтетический аналог лей-энкефалинов) и дельтаран (действующей основой которого является регуляторный пептид дельта-сон), у больных с различными формами псориаза [3, 9].

Важным вопросом в настоящей работе являлось изучение особенностей динамики липидного спектра крови больных после лечения, в частности, по истечении 3 мес наблюдения (таблица).

Установлено, что у больных группы сравнения через 3 мес наблюдения не отмечено положительных липидных изменений от применения стандартных медикаментозных средств, то есть исследуемые параметры липидного обмена в этот отрезок времени не отличаются от данных до лечения и после 13 – 14 дней лечения ($p > 0,05$ для всех показателей). Вместе с тем в процессе дополнительного лечения семаксом на 90 сут наблюдения сохраняется положительная динамика сывороточных концентраций общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП (со снижением их в крови на 12,3, 20,2 и 19,3 % от исходных значений соответственно), а также ХС ЛПВП (с повышением его концентрации в сыворотке крови на 38,6 %), что идентично значениям этих параметров на 13 – 14 день после лечения ($p > 0,05$ для всех показателей). Представленные данные указывают на пролонгированный гиполипидемический эффект сочетанной терапии с семаксом.

Таким образом, результаты исследований, включающих определение уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП в сыворотке крови больных с псориазом и метаболическим синдромом свидетельствуют о наличии у них атерогенной дислипидемии, проявляющейся гиперхолестеринемией с повышением концентрации ХС ЛПНП и снижением уровня ХС ЛПВП, гипертриглицеридемией.

Предлагаемый нами комплексный метод терапии, нивелирующий липидные расстройства у пациентов с псориазом и МС, является перспективным: снижение PASI на 61,5 % — до (19,14 ± 0,27) балла, в отличие от традиционной терапии — снижение PASI на 41,3 % до (29,2 ± 0,34) балла, и может быть рекомендован к использованию у данной категории больных в связи с его эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью.

ВЫВОДЫ

1. У больных вульгарным псориазом метаболический синдром ассоциируется с атерогенной дислипидемией, проявляющейся гиперхолестеринемией с повышением концентрации ХС ЛПНП в сыворотке крови, снижением уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемией.

2. Включение семакса (0,1 % раствор интраназально 600 мкг в сутки в течение 10 дней) в комплексную терапию больных псориазом и метаболическим синдромом способствует коррекции липидных нарушений, в отличие от стандартной терапии ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова, А. С. Шмакова и др., *Рос. ж. кожных и вен. болезней*, № 5, 23 – 27 (2009).
2. Ю. А. Васюк, Ю. Н. Перламуртов, М. Н. Школьник, *Кардиология*, № 3, 37 – 46 (2010).
3. Р. Н. Левшин, *Дис. канд. мед. наук*, Курск (2009).
4. А. В. Микрюков, *Клин. дерматол. и венерол.*, № 6, 52 – 56 (2013).
5. В. А. Молочков, В. В. Бадокин, В. И. Альбанова, В. А. Волнухин, *Псориаз и псориатический артрит*, Москва (2007).
6. А. Г. Пашинян, Е. В. Донцова, *Вестн. дерматол. и венерол.*, № 4, 40 – 45 (2014).
7. А. Г. Пашинян, С. А. Хейдар, Г. Б. Арутюнян, Д. Г. Джаваева, *Вестн. эстет. мед.*, 13(1), 79 – 85 (2014).
8. *Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома*, Москва (2009).
9. Л. В. Силина, *Рос. ж. кожных и вен. болезней*, № 1, 41 – 44 (2003).
10. А. И. Якубович, *Рос. ж. кожных и вен. болезней*, № 6, 29 – 32 (2011).

11. C. Akcali, B. Buyukcelik, N. Kirtak, et al., *J. Int. Med. Res.*, **42**(2), 386 – 394 (2014).
12. R. Azfar, J. Gelfand, *Cur. Opin Rheumatol.*, **20**(4), 416 – 422 (2008).
13. M. Farshchian, A. Ansar, M. R. Sobhan, *Dermatol. & Cosmetic*, **4**(1), 10 – 18 (2013).
14. C. R. Kim, J. H. Lee, *Ann. Dermatol.*, **25**(4), 440 – 444 (2013).
15. R. Langley, G. Krueger, C. Griffiths, *Ann. Rheum. Dis.*, **64**(II), 18 – 232 (2005).
16. C. Ma, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong, A. W. Armstrong, *Br. J. Dermatol.*, **168**(3), 486 – 495 (2013).
17. E. Christophers, *Clin. Exp. Dermatol.*, **26**(4), 314 320 (2001).

Поступила 07.08.15

POSSIBLE DRUG CORRECTION OF LIPID METABOLISM DISTURBANCES ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PSORIASIS

E. V. Dontsova

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Stucheskaya 10, Voronezh, 394005 Russia

It was studied the possibility of correcting lipid metabolism in patients with psoriasis and concomitant metabolic syndrome (MS) by using additional treatment with semax. In group 1, 58 patients received conventional therapy, while 60 patients in group 2 received the same with additional 0.1% semax solution intranasally 600 mg/day for 10 days. It was found that the inclusion of semax in complex treatment of patients with psoriasis complicated by metabolic syndrome led to a decrease in the initially elevated serum levels of total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and to an increase in the initially reduced levels of HDL cholesterol, in contrast to the standard treatment, which did not produce any statistically significant effect on the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and HDL cholesterol in the blood serum.

Keywords: psoriasis; metabolic syndrome; lipid metabolism; semax.