

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-06>

Комплексная патогенетическая терапия псориаза: купирование воспаления и коррекция метаболических нарушений

А. Пирузян², доктор медицинских наук, профессор,
Е. Денисова^{1, 2}, кандидат медицинских наук,
Е. Дворянкова², доктор медицинских наук,
М. Дениева³, кандидат медицинских наук,
В. Соболев²,
И. Корсунская^{1, 2}, доктор медицинских наук, профессор

¹Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

³Республиканский кожно-венерологический диспансер, Грозный
E-mail: marykor@bk.ru

Псориаз – аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением кожи и имеющее сложный патогенез. Современная научная концепция патогенеза данного дерматоза отводит центральное место в его развитии иммунному воспалению, основным механизмом которого является дисфункция иммунных клеток. Кроме того, причиной воспаления может быть системная и местная дислипидемия. Иммуновоспалительные реакции и нарушения липидного профиля рассматриваются в настоящее время в качестве перспективных терапевтических мишеней псориаза. Собственные наблюдения показывают, что включение в комплексную терапию псориаза средств, способных влиять и на воспаление, и на липидный профиль (глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов), позволяет не только нормализовать показатели общего холестерина, триглицеридов и других липидов в крови, но и быстрее достичь значимых результатов в регрессе кожных высыпаний.

Ключевые слова: дерматология, псориаз, дислипидемия, эссенциальные фосфолипиды, глицирризирированная кислота.

Для цитирования: Пирузян А., Денисова Е., Дворянкова Е. и др. Комплексная патогенетическая терапия псориаза: купирование воспаления и коррекция метаболических нарушений // Врач. – 2019; 30 (10): 32–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-06>

Псориаз является аутоиммунным воспалительным заболеванием, протекающим с преимущественным поражением кожи, которое развивается под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов. Патогенез данного дерматоза сложен и до конца неясен [1].

Псориагическое поражение кожи характеризуется гиперплазией эпидермиса, вызванной чрезмерной пролиферацией кератиноцитов; паракератозом, связанным с нарушением дифференцировки кератиноцитов; гиперваскуляризацией; инфильтрацией нейтрофилами,

дендритными клетками, Т-клетками и макрофагами. Несмотря на то, что полного понимания механизма этих изменений нет, современная научная концепция отводит в нем центральное место иммунному воспалению [2].

Воспаление при псориазе обусловлено дисфункцией иммунных клеток кожи и активной выработкой провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-23, ИЛ-24, ИЛ-36 и др.), а также свободных кислородных радикалов. Дополнительными стимулами этого процесса могут быть эмоциональные и поведенческие факторы (злоупотребление алкоголем, курение, гиподинамия) [2–4]. Согласно модели В. Davidovici и соавт., цитокины, синтезируемые локально при псориагическом поражении кожи, участвуют не только в местном воспалении. Попадая в системный кровоток, они способны оказывать провоспалительное действие на другие органы и ткани, вызывая системную воспалительную реакцию [5]. Этим, в частности, объясняется коморбидность псориаза с другими хроническими воспалительными заболеваниями.

Однако развитие воспаления в коже при псориазе обусловлено не только иммунными, но и метаболическими механизмами. При псориазе липидный профиль крови, как правило, характеризуется повышенным уровнем общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [6, 7]. По данным исследований О.С. Зыковой и соавт., у пациентов с псориазом наблюдаются выраженные нарушения отложения свободного холестерина в эпидермисе псориагической бляшки, характеризующиеся его избыточным накоплением [8]. Согласно иммунолипидной концепции патогенеза дерматоза, липидный дисбаланс (местное повышение содержания липидов в коже) выполняет роль стимулирующего фактора в отношении местного иммунитета, что, в свою очередь, ведет к иммунологическому дисбалансу, его нарастанию и, как следствие, иммунному воспалению [9]. При системной дислипидемии и избытке жировой ткани адипоциты высвобождают провоспалительные цитокины и адипокины, такие как ФНО α , ИЛ-1 β и лептин, которые активируют врожденные и адаптивные ветви иммунной системы [10, 11]. Это, в свою очередь, становится причиной системного воспаления, способного усугубить течение воспалительного процесса в коже.

Эпидемиологическим подтверждением наличия патогенетической связи нарушений липидного обмена и иммунного воспаления при псориазе могут служить данные N. Khunger и соавт., согласно которым, пациенты с псориазом имеют повышенный риск (22%) метаболического синдрома (МС) [12], а также результаты других исследований, указывающие на то, что частота псориаза выше у пациентов с ожирением [13].

Углубление научных знаний о патогенезе псориаза неуклонно влечет за собой поиск новых терапевтических возможностей. Среди перспективных терапевтических

мишеней в настоящее время рассматриваются иммуно-воспалительные реакции и нарушения липидного обмена [14–16]. В связи с этим представляется обоснованным изучение влияния на данные терапевтические мишени потенциала уже зарегистрированных лекарственных препаратов, используемых в комплексной терапии псориаза, фармакологические свойства которых позволяют предполагать у них наличие соответствующих эффектов.

Целью наблюдения явилось изучения влияния препарата Фосфоглив на кожные проявления псориаза, состояние липидного обмена и обоснование целесообразности его назначения в составе комплексной патогенетической терапии заболевания, независимо от наличия патологии гепатобилиарной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 38 пациентов (7 женщин и 31 мужчина) в возрасте от 40 до 66 лет, с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз в стадии обострения» в сочетании с дислипидемией. У участников наблюдения были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет (n=17), сердечно-сосудистые заболевания (n=15).

При поступлении у пациентов отмечалось наличие псориазических бляшек с выраженной инфильтрацией и шелушением; индекс PASI – $14,8 \pm 1,2$ балла. У всех пациентов был изменен липидный профиль: уровень ОХ составил $7,6 \pm 0,5$ ммоль/л; ТГ – $3,2 \pm 0,2$ ммоль/л; ЛПНП – $3,4 \pm 0,6$ Ед/л; ЛПВП – $0,5 \pm 0,16$ ммоль/л. Также было зафиксировано повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ) – соответственно $57,6 \pm 10,7$ и $46,2 \pm 7,3$ Ед/л. В показателях общего анализа крови и мочи значимых отклонений не выявлено.

Пациентам была назначена комплексная терапия, включавшая, кроме стандартных дезинтоксикационных и сенсебилизирующих препаратов (салициловая мазь 2% топически, ультрафиолетовое облучение, раствор глюконата кальция 10% 10,0 мл внутримышечно №9 и раствор хлоропирамина 2% 2,0 внутримышечно н/н №10) (препарат Фосфоглив). Фосфоглив вводился внутривенно струйно по 5,0 г 2 раза в сутки в течение 10 дней. После отмены стандартной системной терапии псориаза на фоне топической терапии пациенты продолжали прием Фосфоглива по 2 капсулы 3 раза в сутки еще в течение 8 нед.

Действующими веществами препарата Фосфоглив являются глицирризиновая кислота (ГК) и эссенциальные фосфолипиды (ЭФ). Основными эффектами ГК являются антиоксидантный, противовоспалительный и антифибротический. ЭФ главным образом восстанавливают структуру и функции клеточных мембран. Препарат широко используется для коррекции нарушений функции печени, сопутствующих псориазу. При этом было показано также его влияние на течение собственно псориазического процесса, выражающееся в оптимизации результатов основного лечения [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне терапии отмечалось улучшение состояния кожного покрова – исчезновение шелушения, уменьшение инфильтрации, отсутствие свежих высыпаний. Индекс PASI достоверно ($p < 0,05$) снизился на 32,0% ($10,0 \pm 1,7$ балла) (рис. 1).

Было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП (рис. 2).

У всех пациентов отмечалось снижение активности АЛТ, АСТ до нормальных значений.

Полученные результаты демонстрируют влияние препарата Фосфоглив на два ключевых звена патогенеза псориаза – воспаление и липидный дисбаланс.

Подтверждением противовоспалительного действия является достоверная положительная динамика индекса PASI, имевшая место на фоне назначения Фосфоглива в комплексе с основной терапией в течение 10 дней и сохранившаяся на фоне системной монотерапии препаратом в течение 8 нед. Данный фармакологический эффект может быть объяснен ингибирующим влиянием ГК на экспрессию в коже воспалительных цитокинов, принимающих участие в развитии и прогрессировании псориазического процесса – MMP-1, MMP-9, S100A7, ИЛ-17 и ИЛ-6 [18].

Положительное влияние препарата на дислипидемию было продемонстрировано динамическим изменением уровня холестерина, ТГ, ЛПНП и ЛПВП в сыворотке крови. Оно может быть обусловлено наличием в

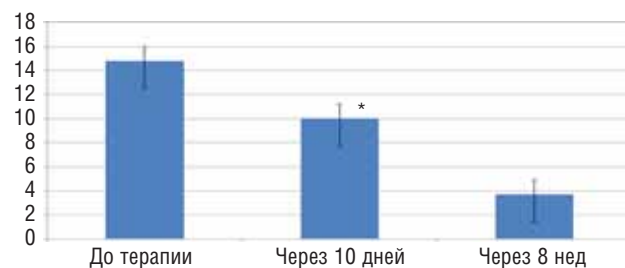


Рис. 1. Динамика индекса PASI.

Примечание. * – Достоверное значение при $p < 0,05$.

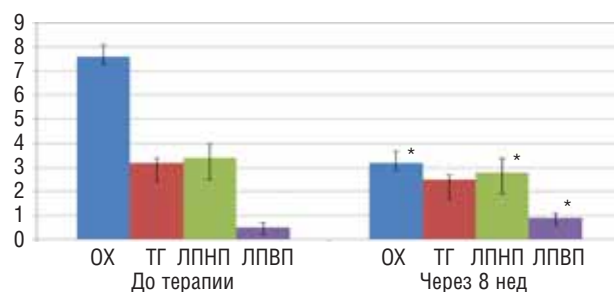


Рис. 2. Динамика липидного профиля пациентов с псориазом на фоне приема препарата Фосфоглив.

Примечание. * – Достоверное значение при $p < 0,05$.

составе ЭФ. Установлено, что ЭФ уменьшают всасывание холестерина в кишечнике, повышают его экскрецию с желчью, а также способны модулировать экспрессию и активность транскрипционных факторов и ферментов, которые участвуют в метаболизме липопротеидов [19].

Тесная связь системной дислипидемии и местной (в коже), равно как и роль последней в формировании псориатической бляшки, позволяют рассматривать положительную динамику PASI не только в качестве результата противовоспалительного действия ГК. Существенный вклад в суммарный эффект могут вносить ЭФ, устраняющие дислипидемию, тем самым обрывая каскад событий, ведущих к иммунному дисбалансу в коже и развитию воспаления. Кроме того, определенное значение для восстановления нормального состояния кожи может иметь их мембраностабилизирующее действие.

Безусловно, этот вопрос имеет большую практическую и научную значимость для совершенствования терапии псориаза и подлежит более глубокому изучению.

Результаты наблюдения позволяют рассматривать Фосфоглив не только как препарат для коррекции нарушений работы гепатобилиарной системы, обусловленных псориазом, но и как средство комплексной патогенетической терапии данного заболевания. Это объясняется наличием в его составе ГК и ЭФ. ГК подавляет продукцию основных провоспалительных цитокинов, угнетая тем самым клеточные механизмы прогрессирования псориаза. ЭФ, вероятно, могут оказывать дегенеративное влияние на липидные отложения в псориатической бляшке и способствовать восстановлению нормальной структуры эпидермиса.

Таким образом, препарат Фосфоглив за счет двойного механизма действия может подавлять воспаление как фактор развития и прогрессирования болезни, а также положительно влиять на процесс регенерации нормальной кожи. Этот факт свидетельствует о целесообразности его включения в комплексную терапию псориаза, независимо от наличия сопутствующей патологии гепатобилиарной системы.

Литература/Reference

- Gudjonsson J., Elder J. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Lefell D, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. Vol. 1 / New York: McGraw-Hill, 2008; pp. 169–93.
- Schön M. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders // Front Immunol. – 2019; 10: 1764. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01764.
- Fuchs J., Zollner T., Kaufmann R. et al. Redox-modulated pathways in inflammatory skin diseases // Free Radic. Biol. Med. – 2001; 30 (4): 337–53.
- Trouba K., Hamadeh H., Amin R. et al. Oxidative stress and its role in skin disease // Antioxid. Redox. Signal. – 2002; 4 (4): 665–73.
- Davidovici B., Sattar N., Prinz J. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions // J. Invest. Dermatol. – 2010; 130 (7): 1785–96.
- Дворянкова Е.В., Пирузян А.Л., Соболев В.В. и др. Проблема дислипидемии в дерматологии // Эффективная фармакотерапия. – 2018; 21: 14–7 [Dvoryankova Ye.V., Piruzyan A.L., Soboleva A.G. et al. Problem Dislipidemia in Dermatology // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2018; 21: 14–7 (in Russ.)].
- Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J. et al. Obesity in psoriasis: Leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation // Br. J. Dermatol. – 2008; 159: 342–50.
- Ma C., Harskamp C., Armstrong E. et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review // Br. J. Dermatol. – 2013; 168 (3): 486–95. DOI: 10.1111/bjd.12101.
- Зыкова О.С., Соболевская И.С., Мяделец О.Д. и др. Морфологические особенности распределения свободного холестерина в эпидермисе при псориазе // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2012; 11 (1): 42–7 [Zykova O.S., Sobolevskaya I.S., Myadelets O.D. et al. Morfologicheskie osobennosti raspredeleniya svobodnogo kholesterola v epidermise pri psoriaze // Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. – 2012; 11 (1): 42–7 (in Russ.)].
- Monteiro R., Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome // Mediators Inflamm. – 2010; 2010: 289645. DOI: 10.1155/2010/289645.
- Корсунская И.М., Пирузян А.Л., Сакания Л.Р. и др. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориатической болезни // Эффективная фармакотерапия. – 2016; 13: 24–31 [Korsunskaya I.M., Piruzyan A.L., Sakaniya L.R. et al. A Role of Glycyrrhizic Acid in Pathogenesis of Psoriatic Disease // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2016; 13: 24–31 (in Russ.)].
- Khunger N., Gupta D., Ramesh V. Is psoriasis a new cutaneous marker for metabolic syndrome? A study in Indian patients // Indian J. Dermatol. – 2013; 58: 313–4. DOI: 10.4103/0019-5154.113958.
- Greenberg A., Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism // Am. J. Clin. Nutr. – 2006; 83 (2): 461S–5S. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.461S.
- Xu S., Zhang X., Pan M. et al. Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis // Int. Immunopharmacol. – 2019; 75: 105841. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105841.
- Clark C., Taghizadeh M., Nahavandi M. et al. Efficacy of ω-3 supplementation in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Rheumatol. – 2019; 38 (4): 977–88. DOI: 10.1007/s10067-019-04456-x.
- Zheng Q., Liang S., Xu F. et al. C5a/C5aR1 Pathway Is Critical for the Pathogenesis of Psoriasis // Front Immunol. – 2019; 10: 1866. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01866.
- Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т. и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом // Эффективная фармакотерапия. – 2018; 21: 18–23 [Denisova Ye.V., Dvoryankova Ye.V., Plieva K.T. et al. Pathology of the hepatobiliary system in patients with psoriasis // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2018; 21: 18–23 (in Russ.)].
- Sahebkar A. Fat lowers fat: purified phospholipids as emerging therapies for dyslipidemia // Biochim. Biophys. Acta. – 2013; 1831 (4): 887–93. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.01.013.
- Egeberg A., Andersen Y., Halling-Overgaard A. et al. Systematic Review on Rapidity of Onset of Action for Interleukin-17 and Interleukin-23 Inhibitors for Psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2019. DOI: 10.1111/jdv.15920.

COMBINATION PATHOGENETIC THERAPY FOR PSORIASIS: RELIEF OF INFLAMMATION AND CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS

Professor A. Piruzyan², MD; E. Denisova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; E. Dvoryankova², MD; M. Denieva³, Candidate of Medical Sciences; V. Sobolev²; Professor I. Korsunskaya^{1,2}, MD

¹Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

³Republican Dermatovenereology Dispensary, Grozny

Psoriasis is an autoimmune inflammatory disease that is characterized by a predominant skin lesion and has a complex pathogenesis. The current scientific concept of the pathogenesis of this dermatosis gives pride of place in its development to immune-mediated inflammation, the main mechanism of which is immune cell dysfunction. In addition, systemic and local dyslipidemia can cause inflammation. Immunoinflammatory responses and lipid profile disorders are currently considered as promising therapeutic targets for psoriasis. The authors' own observations show that the inclusion of drugs that can affect both inflammation and lipid profile (glycyrrhizic acid and essential phospholipids) in the combination therapy of psoriasis makes it possible not only to normalize the blood levels of total cholesterol, triglycerides and other lipids, but also to more quickly get significant regression results in skin rashes.

Key words: dermatology, psoriasis, dyslipidemia, essential phospholipids, glycyrrhizic acid.

For citation: Piruzyan A., Denisova E., Dvoryankova E. et al. Combination pathogenetic therapy for psoriasis: relief of inflammation and correction of metabolic disorders // Vrach. – 2019; 30 (10): 32–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-06>