

УДК.616.517.-002-008.9-085.26

Ємченко Я.О.

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНІМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статті показано ефективність включення метформіну гідрохлориду до стандартної терапії хворих на псоріатичну хворобу з супутнім метаболічним синдромом, що визначається за ключовими показниками системного запалення.

Ключові слова: псоріаз, метаболічний синдром, системне запалення, лікування.

Робота є фрагментом НДР «Роль запальних захворювань зубощелепного апарату в розвитку системного запалення», номер державної реєстрації 0112U001538 та «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», номер державної реєстрації 0114U000784.

Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якої характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови. [7]. В останні роки псоріаз розглядається як системне захворювання, яке супроводжується можливістю розвитку метаболічного синдрому [2;8;9].

Клініко-експериментальні дослідження показали, що ключову роль у розвитку метаболічного синдрому та псоріазу переважно відіграють одні й ті ж цитокіни (ІЛ-1, -6, ФНП α і т.) [10]. А системна запальна відповідь, яка є загальною патогенетичною ланкою при таких патологічних станах, видозмінює перебіг псоріазу, що призводить до тяжкого перебігу захворювання, який погано піддається стандартним методам лікування, значно знижує якість життя пацієнтів і нерідко призводить до інвалідизації хворих. Не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому (МС), проблема взаємозв'язку, лікування цих захворювань та розробка шляхів їх корекції на сьогоднішній день залишаються актуальними. Дослідження, проведені останнім часом, вказують на те, що метформіну гідрохлорид є єдиним препаратом, який впливає на системне запалення та інсулінорезистентність.

Мета дослідження

Оцінити ефективність включення метформіну гідрохлориду до комплексної терапії хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром за показникам системного запалення.

Матеріали та методи дослідження

Групу дослідження склали 40 пацієнтів з поширеним неускладненим бляшковим псоріазом, стаціонарною стадією, перебігом середнього ступеня тяжкості із супутнім метаболічним синдромом, 25 (62,5%) чоловіків і 15 (37,5%) жінок у віці від 40 до 60 років, тривалість основного захворювання коливалась від 1 до 44 років, дебют захворювання від 5 до 59 років. 3 амамнезу ві-

домо, що осінньо-зимовий тип псоріазу мали 6 (15%) пацієнтів, весняно-літній - 1 (2,5%), недиференційований - 33 (82,5%).

Псоріаз діагностували у пацієнтів відповідно до протоколу (наказ МОЗ України від 8.05.2009 р №312). Для оцінки тяжкості клінічного перебігу псоріазу та площі пошкодження шкіри застосовували індекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) [6]. МС діагностували згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) та АНА / NHLBI (2005, з модифікацією 2009).

Для оцінки ефективності включення метформіну гідрохлориду в схеми традиційної терапії, хворим на псоріатичну хворобу з ознаками метаболічного синдрому проводилися дослідження динаміки основних показників, які відображають вираженість системного запалення до та під час лікування. Для цього всі пацієнти після проведення повного обстеження, в залежності від курсу проведеної терапії, методом простої рандомізації були поділені на дві групи: основну, в якій хворі додатково отримували метформіну гідрохлорид, та контрольну, до складу якої входили хворі, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом. Усі хворі на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром отримували загальноприйнятну терапію (дієта № 15, седативні, дезінтоксикаційні, антигістамінні засоби, гепатопротектори, вітаміни та місцеву терапію). Хворі основної групи додатково отримували метформіну гідрохлорид для корекції метаболічних порушень по 1500 мг один раз на добу, увечері після вживання їжі на протязі 6 місяців.

Для оцінки вираженості показників системного запалення визначали в сироватці крові, вранці натщесерце, імуноферментним методом, концентрацію: високо чутливого С-реактивного білка (вч-СРБ), фактора некрозу пухлини - альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (ЗАТ «Вектор - Бест», Росія). Хворі були обстежені на початку дослідження і під час лікування (через 3 та 6 місяців).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням комп'ютерної програми Statistica - 7.0 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel».

Результати та їх обговорення

Для оцінки впливу лікування на показники системного запалення нами були досліджені такі

показники, як СРП, ФНП-α, ІЛ-6 та церулоплазмін до та під час лікування (таблиця №6).

Табл. №6.

Динаміка середньогрупових показників системного запалення у хворих на псоріатичну хворобу з метаболічним синдромом до та під час лікування (M±m)

| I група хворих (лікування згідно протоколу) (n=20) | | II група хворих (лікування згідно протоколу + метформін) (n=20) |
|---|------------|--|
| ФНП-α (пг/мл) | | |
| До лікування | 21,13±2,5 | 21,69±2,6 |
| Через 3 міс | 2,03±0,8* | 1,6±0,5* |
| Через 6 міс | 0,69±0,05* | 0,29±0,03*# |
| ІЛ-6 (пг/мл) | | |
| До лікування | 5,33±0,8 | 5,65±0,9 |
| Через 3 міс | 6,26±0,9 | 3,8±0,5# |
| Через 6 міс | 3,5±0,5 | 2,05±0,3*# |
| вч СРП (пг/мл) | | |
| До лікування | 14,025±1,3 | 13,935±1,2 |
| Через 3 міс | 14,7±1,4 | 8,7±1,2*# |
| Через 6 міс | 15,7±1,5 | 4,45±0,9*# |
| Церулоплазмин (мг/л) | | |
| До лікування | 212,43±7,6 | 219,45±7,8 |
| Через 3 міс | 232,99±7,7 | 233,18±7,8 |
| Через 6 міс | 218,84±7,3 | 194,95±7,0*# |

(р1) * - імовірність похибки різниці (р) між показником під час лікування та до лікування

(р2)# - імовірність похибки різниці (р) між показником лікування хворих метформіном гідрохлоридом та відповідним показником після стандартного лікування

При дослідженні рівня ФНП-α спостерігалось достовірне зниження відповідного показника в обох групах хворих, але більш інтенсивне зниження відповідного показника спостерігалось в II групі хворих. Так, рівень ФНП-α в I групі хворих знизився з 21,13±2,5 до 0,69±0,05пг/мл, а в II групі хворих з 21,69±2,6 до 0,29±0,03 пг/мл.

При дослідженні рівня ІЛ-6 було відмічено, що через 3 місяці лікування в I групі хворих відповідний показник дещо підвищився, а в II групі хворих мав тенденцію до зниження, тоді як через 6 місяців лікування спостерігається зниження рівня ІЛ-6 в обох підгрупах, але достовірно значущим воно було в II групі. Так, в I групі хворих відповідний показник знизився з 5,33±0,8 до 3,5±0,5пг/мл, а в II групі хворих - відповідно з 5,65±0,9 до 2,05±0,3пг/мл.

При дослідженні рівня вч-СРП було відмічено, що в I групі хворих рівень відповідного показника на протязі всього лікування підвищувався, тоді як в II групі хворих спостерігалось достовірне зниження рівня вч-СРП. Так, в I групі хворих рівень вч-СРП підвищився з 14,025±1,3 до 15,7±1,5пг/мл, а в II групі хворих знизився з 13,935±1,2 до 4,45±0,9пг/мл.

При дослідженні показників церулоплазміну до та під час лікування значущих змін показника в обох групах хворих не спостерігалось та значення показників знаходилось у межах норми.

Для більш чіткого контролю клінічної ефективності лікування та його впливу на клініко-лабораторні показники в залежності від рівня системного запалення, кожна з груп була поділена за рівнем вмісту вч-СРП в сировотці крові на 2 підгрупи: з високим та низьким рівнями системного запалення. Таким чином, було сформовано 4 підгрупи хворих. У визначених підгрупах

були розраховані середньогрупові показники, що характеризують вираженість запального процесу та визначена достовірність різниці між ними.

При дослідженні рівня ФНП-α було відмічено, що в I групі хворих спостерігається достовірне підвищення відповідного показника на протязі всього лікування, тоді як в II групі хворих рівень ФНП-α мав тенденцію до зниження, яка була достовірно нижчою вже через 3 місяців лікування в обох підгрупах хворих. Аналізуючи динаміку середньогрупового показника ФНП-α через 6 місяців лікування в I групі хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення відповідний показник за 6 місяців лікування підвищився на 1% - з (30,6±2,6) до (30,9±2,9) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 4% - з (11,66±2,2) до (12,1±1,5) пг/мл. Тоді як при дослідженні відповідного показника в II групі хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення показник ФНП-α за 6 місяців лікування знизився на 99% - з (26,45±2,7) до (0,34±0,05) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення теж - на 99% - з (16,93±2,4) до (0,2±0,003) пг/мл.

При дослідженні рівня ІЛ-6 через 3 місяці лікування було відмічено, що в I групі хворих спостерігалось підвищення відповідного показника, а в II групі хворих, навпаки, відповідний показник мав тенденцію до зниження, яка була достовірно значимою в підгрупі з високим рівнем системного запалення. При дослідженні відповідного показника через 6 місяців лікування спостерігалось зниження відповідного показника в усіх підгрупах хворих, але достовірно значимим воно було в підгрупах з високим рівнем системного запалення. Так, аналізуючи динаміку середньогрупового показника ІЛ-6 через 6 місяців лікування в I групі

хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення відповідний показник за 6 місяців лікування знизився на 42% - з (6,62±0,8) до (3,82±0,5) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 22% - з (4,04±0,6) до (3,17±0,5) пг/мл. Тоді як в II групі хворих було відмічено, що в підгрупі хворих з

високим рівнем системного запалення показник ІЛ-6 за 6 місяців лікування знизився на 78% - з (9,05±0,9) до (2,0±0,3) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 7% - з (2,25±0,3) до (2,1±0,3) пг/мл.

Табл. 3.

Динаміка середньогрупових показників системного запалення у хворих на псоріатичну хворобу з метаболічним синдромом до та під час лікування в залежності від рівня системного запалення (M±m)

| Підгрупи: | I група хворих (лікування згідно протоколу) | | II група хворих (лікування згідно протоколу + Метформін) | |
|---------------|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| | з високим рівнем С.З (n=10) | з низьким рівнем С.З (n=10) | з високим рівнем С.З (n=10) | з низьким рівнем С.З (n=10) |
| ФНП-α, пг/мл | | | | |
| До лікування | 30,6±2,6 | 11,66±2,2 | 26,45±2,7 | 16,93±2,4 |
| Через 3 міс | 30,8±2,7 | 11,9±1,8! | 1,5±0,2*# | 1,7±0,2*# |
| Через 6 міс | 30,9±2,9 | 12,1±1,5! | 0,34±0,05*# | 0,2±0,003*#! |
| ІЛ-6, пг/мл | | | | |
| До лікування | 6,62±0,8 | 4,04±0,6 | 9,05±0,9 | 2,25±0,3 |
| Через 3 міс | 7,33±0,7 | 5,18±0,6! | 4,05±0,5*# | 3,6±0,7 |
| Через 6 міс | 3,82±0,5* | 3,17±0,5 | 2,0±0,3*# | 2,1±0,3 |
| вч СРП, пг/мл | | | | |
| До лікування | 16,65±1,3 | 11,4±1,2 | 16,4±1,4 | 11,47±1,1 |
| Через 3 міс | 17,5±1,4 | 11,9±1,2! | 8,5±1,2*# | 8,9±1,1 |
| Через 6 міс | 18,0±1,4 | 13,5±1,5! | 3,5±0,3*# | 5,4±0,5*#! |

(р1) * - імовірність похибки різниці (р) між показником під час лікування та до лікування

(р2)# - імовірність похибки різниці (р) між показником лікування хворих метформіном та відповідним показником після стандартного лікування

(р3)! - імовірність похибки різниці (р) між показником в підгрупі з більш високим рівнем СЗ та відповідним показником в підгрупі з нижчим рівнем СЗ

При дослідженні рівня вч-СРП було відмічено, що в I групі хворих спостерігається підвищення відповідного показника на протязі всього лікування, тоді як в II групі хворих рівень вч-СРП мав тенденцію до зниження, яка була достовірно нижчою через 3 місяців лікування в підгрупі з високим рівнем системного запалення та в обох підгрупах хворих через 6 місяців лікування. Аналізуючи динаміку середньогрупового показника вч-СРП через 6 місяців лікування в I групі хворих було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення відповідний показник за 6 місяців лікування підвищився на 8% - з (16,65±1,3) до (18,0±1,4) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 19% - з (11,4±1,2) до (13,5±1,5) пг/мл. Тоді як, при дослідженні відповідного показника в II групі хворих було відмічено, що в підгрупі з високим рівнем системного запалення показник вч-СРП за 6 місяців лікування знизився на 79% - з (16,4±1,4) до (3,5±0,3) пг/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - на 53% - з (11,47±1,1) до (5,4±0,5) пг/мл.

Отримані нами результати дослідження підтверджують протизапальний ефект бігуанідів і узгоджується з даними літератури, згідно з якими лікування метформіном гідрохлоридом пацієнтів з МС приводить до значущого зниження рівня СРБ [3;1,5]. На даний момент прозапальному цитокіну з плейотропним ефектом, ФНО-альфа, відводиться ключова роль у патогенезі псоріазу. При псоріазі відзначається гіперпродукція ФНО-альфа в ділянках шкіри, залучених до патологічного процесу, і збільшення його циркулюючої

фракції. Серед безлічі його ефектів - індукція продукції інших цитокінів (ІЛ 1, ІЛ-6, ІЛ-8) [4].

Таким чином, запропонована нами комплексна терапія хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з використанням метформіну гідрохлориду мала найвищу клінічну ефективність призначення препарату в підгрупі хворих з високим рівнем СРП, що сприяло покращенню ефективності лікування, оціненої за ключовими показниками системного запалення.

Висновки

1. Призначення метформіну гідрохлориду хворим на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з високим рівнем системного запалення сприяло зниженню рівня показників системного запалення за основними його показниками.

2. Метформіну гідрохлорид добре переноситься хворими. Побічної дії в період лікування не зафіксовано.

3. Отримані результати дозволяють вважати включення метформіну гідрохлориду в комплексну терапію хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з високим рівнем системного запалення патогенетично обґрунтованим та клінічно виправданим.

Література

1. Abe M. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris / M. Abe, H. Ishibuchi, T. Syuto [et al.] // J Dermatol. - 2007. - V. 34. - P. 290-293.
2. Augustin M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich, G. Glaeske [et al.] // Acta Derm Venereol. - 2010. - V. 90. - P. 147-151.

3. Bulcao C. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome / C. Bulcao, F.F. Ribeiro-Filho, A. Sañudo [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2007. - № 7(3). - P. 219–24.
4. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes / J. Despres // *Diabetes metabolismism*. - 2003. - Vol 29, N°4-C2 – P.653-661.
5. Huang N.L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B Kinase phosphorylation, I kappa B-alfa degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation / N.L. Huang, S.H. Chiang, C.H. Hsveh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2009. - Vol.134. - N 2. - P. 169-175.
6. Henseler T. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis / T. Henseler, K. Schmitt-Rau // *Int J Dermatol.* - 2008. - №47(10). - P. 19-23.
7. Lund S.S. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-oesophage patients with type 2 diabetes / S.S. Lund, L.Tarnow, C.D. Stehouwer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2008. - Vol.158. - N5. - P. 613-641.
8. Sabbat R. Immunopathogenesis of psoriasis / R. Sabbat, S. Philips, C. Hoflich // *Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 16, №9. - P. 779-798.
9. Sommer D. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.Sommer, M. Jenisch, M. Suchan // *Arch. Dermatol. Res.* - 2006. - Vol. 298. - № 7. - P. 321–328.
10. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach/ F. Späh // *Br. J. Dermatol.* - 2008. - Vol. 159. - Suppl 2. - P. 10-17.
2. Augustin M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich, G. Glaeske [et al.] // *Acta Derm Venereol.* - 2010. - V. 90. - P. 147–151.
3. Bulcao C. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome / C. Bulcao, F.F. Ribeiro-Filho, A. Sañudo [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2007. - № 7(3). - P. 219–24.
4. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes / J. Despres // *Diabetes metabolismism*. - 2003. - Vol 29, N°4-C2 – P.653-661.
5. Huang N.L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B Kinase phosphorylation, I kappa B-alfa degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation / N.L. Huang, S.H. Chiang, C.H. Hsveh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2009. - Vol.134. - N 2. - P. 169-175.
6. Henseler T. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis / T. Henseler, K. Schmitt-Rau // *Int J Dermatol.* - 2008. - №47(10). - P. 19-23.
7. Lund S.S. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-oesophage patients with type 2 diabetes / S.S. Lund, L.Tarnow, C.D. Stehouwer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2008. - Vol.158. - N5. - P. 613-641.
8. Sabbat R. Immunopathogenesis of psoriasis / R. Sabbat, S. Philips, C. Hoflich // *Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 16, №9. - P. 779-798.
9. Sommer D. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.Sommer, M. Jenisch, M. Suchan // *Arch. Dermatol. Res.* - 2006. - Vol. 298. - № 7. - P. 321–328.
10. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach/ F. Späh // *Br. J. Dermatol.* - 2008. - Vol. 159. - Suppl 2. - P. 10-17.

References

1. Abe M. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris / M. Abe, H. Ishibuchi, T. Syuto [et al.] // *J Dermatol.* - 2007. - V. 34. - P. 290–293.

Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
Емченко Я.А.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, системное воспаление, лечение.

В статье показана эффективность включения метформина гидрохлорид к стандартной терапии больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом, определяющаяся по ключевым показателям системного воспаления.

Summary

EFFECT OF METFORMIN HYDROCHLORIDE ON INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME

Yemchenko Ya.A.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, systemic inflammation, treatment.

The article shows the effectiveness of metformin hydrochloride as a part of standard therapy in patients with psoriasis and concomitant metabolic syndrome that was evaluated by the key indicators of systemic inflammation.