

## **КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

УДК 616.13

© Коллектив авторов

### **ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ФОСФОЛИПИДНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТА "ФОСФОГЛИВ" У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ.**

*О.М.Ипатов,<sup>1</sup> Е.Л.Насонов,<sup>2</sup> Т.В.Коротаева,<sup>2</sup> Н.Н.Фирсов,<sup>3</sup>  
О.А.Ивкина,<sup>3</sup> Т.И.Торховская,<sup>1</sup> А.И.Арчаков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт биомедицинской химии им В.Н. Ореховича РАМН, 119121, Москва,  
ул. Погодинская, д.10, факс: (095) 245-08-57

<sup>2</sup>Институт ревматологии РАМН, 115522, Москва, Каширское шоссе, д.34-А

<sup>3</sup>Российский государственный медицинский университет, медико-биологический  
факультет, 119832, Москва, ул. Б.Пироговская, д.9

В связи с мембранно-репарирующим механизмом действия нового фосфолипидного препарата Фосфоглив, уже зарекомендовавшего себя при лечении заболеваний печени, проведено исследование его терапевтического эффекта при других возможных мембранных патологиях - при лечении больных псориатическим артритом, с выраженными нарушениями реологии крови. Фосфоглив давали больным в дозе 0,6 г в сутки в течение 3 месяцев. После окончания лечения наблюдалось выраженное снижение агрегируемости эритроцитов, проявляющееся в увеличении времени образования эритроцитарных агрегатов и снижении их гидродинамической прочности, без изменения общей кессоновской вязкости цельной крови. При этом отмечено значительное улучшение состояния больных, оцениваемое как по объективным критериям, так и по субъективной оценке пациентов. Параллельное снижение уровня С-реактивного белка указывает на ослабление интенсивности воспаления. Результаты свидетельствуют о перспективности включения Фосфоглива в терапию больных псориатическим артритом, а также о принципиальной возможности расширения области применения Фосфоглива - на основании мембранно-репарирующих свойств входящего в его состав полиненасыщенного фосфатидилхолина в сочетании с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием глицерризиновой кислоты.

**Ключевые слова:** фосфолипиды, псориатический артрит, агрегация эритроцитов, вязкость крови.

**ВВЕДЕНИЕ.** С позиции патологии клеточных и субклеточных процессов, развитие многих заболеваний имеет общие патогенетические звенья, даже в тех случаях, когда их клинические проявления, связанные с поражением различных органов и тканей, не однотипны. В связи с тем, что практически любая патология реализуется на клеточном уровне, а универсальным для всех клеток является их

мембранное построение, можно утверждать, что нарушения в структуре цитоплазматических и внутриклеточных биомембран могут быть общими патогенетическими элементами многих болезненных процессов. В одних случаях повреждение клеточной оболочки может быть первичным и влечет за собой каскад специфических изменений (например, усиленная пролиферация клеток, нарушение агрегации эритроцитов и др.), в других оказывается вторичным - как результат нарушения регуляторных процессов, и это способствует многократному усилению патологических механизмов вследствие неизбежного включения цепи связанных между собой сигнальных процессов в различных клеточных компартментах [1]. При этом возможно нарушение транскрипции генов определенных функциональных белков или ферментов, приводящее, в свою очередь, к той или иной степени клеточной дисрегуляции - то есть биомембраны на различных уровнях вовлекаются в широкий ряд всевозможных нарушений в организме. А это обуславливает теоретическую универсальность и эффективность лекарственных препаратов, направленных на репарацию поврежденных клеточных мембран. И на первый план в этом смысле можно поставить препараты на основе фосфолипидов - универсальных компонентов мембран всех типов клеток.

Одним из таких препаратов является "Фосфоглив" - новое лекарственное средство, созданное недавно в Институте биомедицинской химии РАМН, восстанавливающее функцию поврежденных гепатоцитов за счет мембранно-стабилизирующего и противовирусного действия. Он содержит два активно действующих вещества растительного происхождения (фосфатидилхолин и глицирризиновую кислоту), каждое из которых доказало свою эффективность. Фосфатидилхолин, выделенный из соевых бобов, отличается высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, особенно линолевой. Это делает его более жидким, чем обычный мембранный фосфатидилхолин, что позволяет ему выполнять роль "мембранного клея", способного репарировать дефекты поврежденных мембран. Фосфотидилхолин восстанавливает поврежденные мембраны клеток, а глицирризиновая кислота обладает противовирусным и противовоспалительным действием [2, 3]. Препарат уже успел хорошо зарекомендовать себя в клинической практике как высокоэффективный гепатопротектор, в том числе и в сравнении с "классическим" Эссенциалем [4-6].

Распространенность повреждений биомембран при различных патологиях позволяет полагать, что область применения Фосфоглива может быть значительно расширена. В пользу этого говорит опыт успешного применения фосфолипидных препаратов при нарушениях липидного обмена, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, при некоторых ревматических заболеваниях, в частности, при псориатическом артрите (ПА) [7,8]. Клинические проявления и течение этого заболевания значительно осложнены развитием гемореологического синдрома, в частности, повышенной агрегацией эритроцитов. Она способствует устойчивости к традиционному противовоспалительному лечению, развитию таких осложнений ПА как остеолит и остеонекроз [9], частым обострениям артрита, а в некоторых случаях развитию гипервязкого синдрома, угрожающего жизни больного [8]. Сочетание гиперагрегации эритроцитов с повышенной концентрацией фибриногена в плазме крови, сопровождающей ревматические заболевания, является признанным фактором риска появления различных кардиоваскулярных и цереброваскулярных расстройств [10]. Это обуславливает необходимость проведения гемореологической терапии, для чего используют, в частности, плазмаферез и изоволемическую гемодилюцию. В то же время эти методы достаточно громоздки, требуют присутствия больного в стационаре и не всегда возможны для больных с низким гематокритом, иногда компенсаторно развивающимся при ПА. Поэтому, актуальной проблемой современной терапии гемореологического синдрома является поиск новых медикаментозных средств.

Целью данной работы было выяснение эффекта курса лечения Фосфогливом на состояние больных псориатическим артритом - как на клинические показатели,

## ФОСФОГЛИВ И ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

так и на параметры клеточной агрегации. Результаты указывают на эффективность использования Фосфоглива при лечении псориатического артрита, а также на более широкий спектр действия этого нового препарата, выходящий за рамки лечения только заболеваний печени.

**МЕТОДИКА.** В исследование были включены пациенты псориатическим артритом (9 человек) с нарушением реологии крови не менее 2-ой степени [11], находившиеся под наблюдением более полугода и получавшие адекватное противовоспалительное и/или базовое лечение (нестероидные противовоспалительные препараты: диклофенак - 150 мг/сутки, базисная терапия: метотрексат - 10 мг/неделю или сульфасалазин - 2 г/сутки), но без существенных изменений в течении болезни. В исследование не включались больные с особо тяжелыми псориатическими проявлениями, а также с состояниями, которые могут сопровождаться реологическими нарушениями.

Пациенты получали Фосфоглив - 6 капсул в сутки, т.е. 0,6 г (390 мг фосфатидилхолина) - в течение 3 месяцев, с продолжением приема противовоспалительной терапии. Контрольная группа больных принимала препарат Вобэнзим, представляющий собой комплекс пищеварительных ферментов с добавкой рутина. Этот препарат известен своим преимущественным влиянием на плазменные факторы агрегации путем снижения уровня фибриногена крови и тромбообразования и усиления фибринолиза [12]

Для оценки эффективности использовали две группы критериев - гемореологические и клинические. В качестве гемореологических критериев использовали время образования двумерных эритроцитарных агрегатов ( $T_1$ , сек.), гидродинамическую прочность агрегатов, указывающую на быстроту дезагрегации *in vitro* ( $\beta$ , сек<sup>-1</sup>) и вязкость крови (К, сП, т.е. сантипуазы).

Агрегационные параметры определяли описанным ранее методом нефелометрии обратного рассеяния с использованием соосноцилиндрического эритроагрегометра [13]. Вискозиметрические определения проводили на модифицированном вискозиметре при изменении скорости сдвига от 0,5 до 10 с<sup>-1</sup>, с последующим расчетом т.н. "кессоновской вязкости", отражающей сопротивление кровотоку в крупных сосудах. Детально конструкции приборов, физическое обоснование и способы расчета данных агрегации описаны ранее [14, 15].

Оценку клинической эффективности результатов лечения проводили согласно принятым критериям ответа на терапию при псориатическом артрите [15,16], в частности, по суставному индексу (т.н. "индексу Ричи") оценки степени выраженности пальпаторной болезненности суставов по Ritchie с соавт [16], балльной оценке болезни самим пациентом с использованием визуальной аналоговой шкалы [17], по концентрации С-реактивного белка как маркера воспаления, а также ряду других критериев.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В таблице приведены показатели реологических свойств крови перед началом лечения и после курса лечения Фосфогливом.

Как видно из табл., трехмесячный курс лечения Фосфогливом вызвал существенное снижение как скорости образования агрегатов эритроцитов (на 30%), так и показателя гидродинамической прочности агрегатов (на 40%). Уменьшение скорости образования линейных агрегатов эритроцитов снижает вероятность образования крупных агрегатов в посткапиллярном русле. Снижение агрегации эритроцитов происходит одновременно с достоверным уменьшением гидродинамической прочности агрегатов  $\beta$ : если до лечения средний размер агрегатов уменьшался при скорости сдвига 71 с<sup>-1</sup>, то после лечения Фосфогливом - при скорости сдвига 43 с<sup>-1</sup>. Таким образом, полная дезагрегация наступает при скоростях сдвига почти в 2 раза меньших, чем до лечения. В контрольной группе изменения оказались не достоверными. Снижение прочности эритроцитарных агрегатов эритроцитов, облегчая микроциркуляцию, повышает биодоступность лекарственных препаратов, что может способствовать эффективности проводимой терапии. В контрольной группе изменения оказались не достоверными.

Таблица. Влияние Фосфоглива на реологические показатели крови больных псориатическим артритом

Показатель		До лечения	После лечения	% изменений
Время образования двумерных агрегатов ( $T_2$ , сек)	Фосфоглив	$3,26 \pm 0,16$	$4,25 \pm 0,42$	+30,5%
	Контроль	$3,38 \pm 0,4$	$3,28 \pm 0,6$	-
Гидродинамическая прочность агрегатов ( $\eta$ , сек $^{-1}$ )	Фосфоглив	$71 \pm 11$	$43 \pm 3,3$	-39,6%
	Контроль	$77 \pm 18$	$57 \pm 15$	-
Кессоновская вязкость сП	Фосфоглив	$8,12 \pm 0,47$	$7,91 \pm 0,03$	-

На кессоновскую вязкость крови Фосфоглив не оказал влияния, что в условиях постоянного гематокрита (стандартизированного до 0,40, в соответствии с требованиями методики) указывает на отсутствие изменений деформируемости эритроцитов.

Положительные изменения в реологических показателях крови больных после лечения Фосфогливом совпадали с оценкой клинической эффективности, часть из которых приведена на рис. 1- 3.

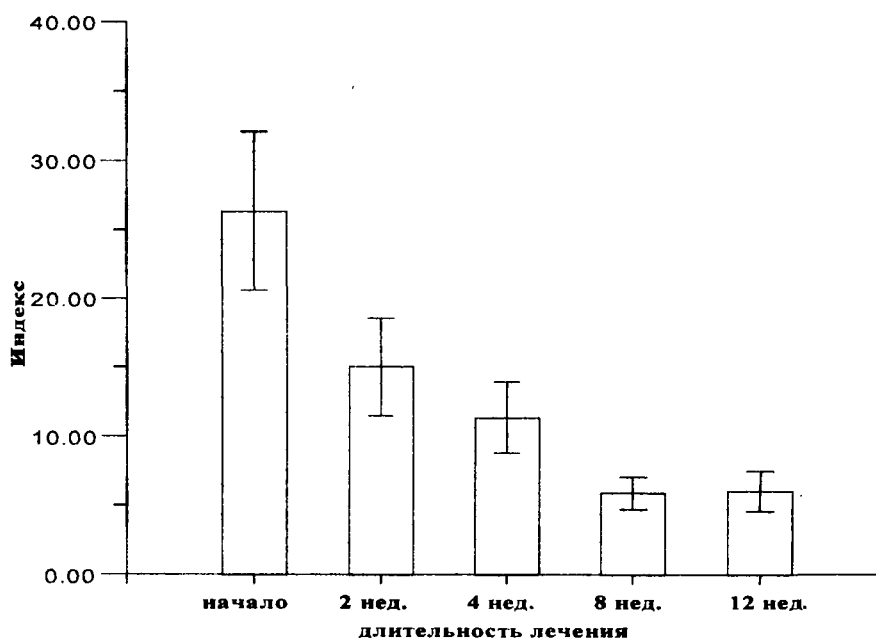


Рисунок 1.

Изменения индекса Ричи как показателя степени тяжести состояния больных псориатическим артритом при лечении Фосфогливом (баллы).

Как видно, выраженность болезни как объективно - по индексу Ричи (рис. 1), так и по оценке самим пациентом (рис. 2) снизилась после лечения Фосфогливом в 2 - 4 раза. Это может быть связано как с отмеченным выше улучшением реологии крови, так и с уменьшением воспалительных процессов, на что указывает снижение концентрации С-реактивного белка (рис. 3) - маркера воспаления.

Положительный эффект Фосфоглива у больных псориатическим артритом может быть обусловлен действием двух механизмов, за счет влияния обоих входящих в его состав компонентов. Во-первых, это нормализация свойств биомембран за счет включения в них полиненасыщенного растительного фосфатидилхолина, составляющего основу препарата. При этом прямое его включение в мембраны эритроцитов может ослабить агрегируемость [17] за счет повышения мембранной жидкости, сниженной, как правило, у больных с различными псориатическими проявлениями (в том числе с его артропатической формой) вследствие возрастания доли холестерина [18]. Но, с другой стороны,

## ФОСФОГЛИВ И ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

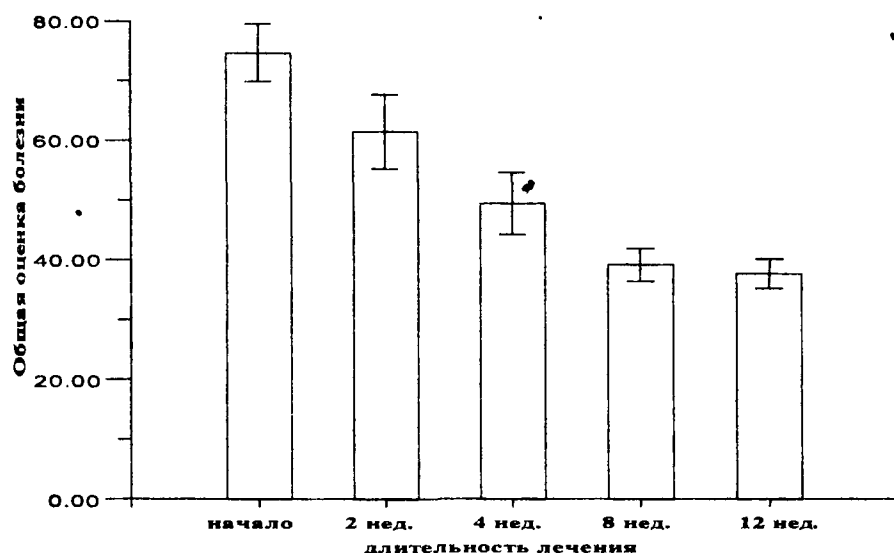


Рисунок 2.

Изменение общей оценки болезни пациентом в ходе лечения Фосфогливом (баллы).

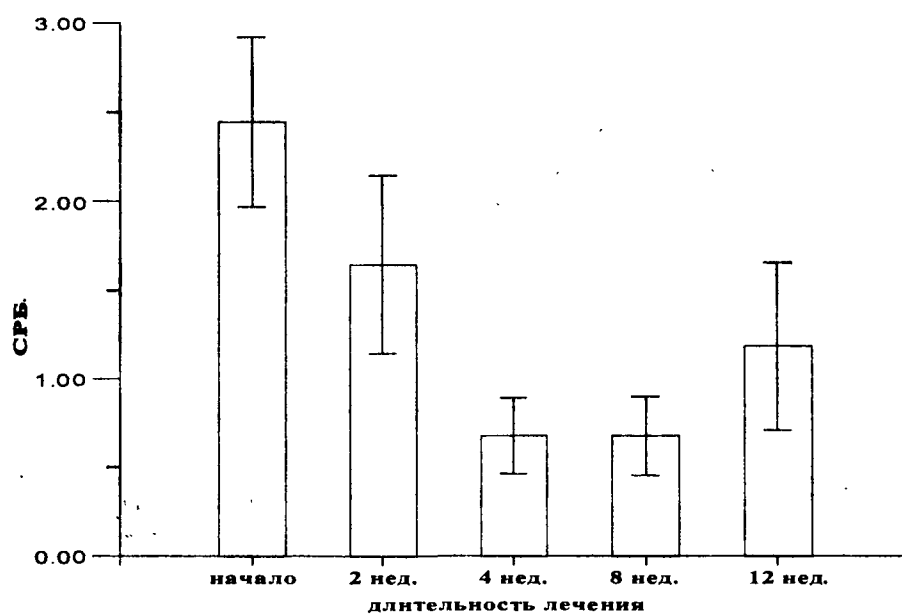


Рисунок 3.

Динамика изменения концентрации С-реактивного белка (СРБ, (мг/дл)) в плазме крови больных псориазом при лечении Фосфогливом.

такое изменение свойств мембраны должно было бы также повысить эластичность эритроцитарной мембраны и тем самым и деформируемость клеток. Однако у обследованных нами больных этого не происходит - на что указывает отсутствие изменения кессоновской вязкости, определяемой при постоянном гематокрите именно способностью эритроцитов к деформации. Можно, конечно, предположить вероятность мягкого возрастания жидкости - препятствующего агрегации, но еще недостаточного для влияния на деформируемость клеток. Выяснение этого вопроса требует специальных исследований. С другой стороны, исходным звеном наблюдаемых положительных изменений может быть также традиционное действие Фосфоглива - нормализация функции печени за счет встраивания

фосфолипида в мембраны гепатоцитов. Это могло бы вызвать каскад защитных реакций самого организма, повысить действие основной терапии. Такой механизм действия Фосфоглива может быть обусловлен противовоспалительным эффектом его другого компонента - глицирризиновой кислоты [2,3]. В пользу этого свидетельствует снижение концентрации С-реактивного белка.

Независимо от того, какой механизм оказывается первичным в основе действия Фосфоглива при псориатическом артрите, сам факт его выраженной терапевтической эффективности у данных больных имеет большое значение. Во-первых, он дает в руки практических врачей новое эффективное лекарственное средство, которое позволит отказаться от дорогостоящих и тяжелых для больного процедур частого плазмафереза, или, по крайней мере, снизит необходимость их частого (раз в 6-8 месяцев [8]) повторения. Полученные данные позволяют включить Фосфоглив в терапию больных псориатическим артритом, подобрать оптимальные сочетания его с другими лекарственными средствами. Другим же выводом из полученных в настоящей работе данных является демонстрация более широких возможностей Фосфоглива - в дополнение к его гепатопротекторным свойствам.

Результаты работы указывают на эффективность использования Фосфоглива при лечении псориатического артрита (ПА), а также на более широкий спектр действия этого нового препарата, выходящий за рамки лечения только заболеваний печени.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Kellsell D., Dunlop J., Hodgins M. (2001) Trends Cell Biol, **11**, 2-6.
2. Ploeger B., Mensinga T., Sips A. et al. (2001) Drug Metab Rev., **33**, 125-147.
3. Сторожжаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г., Арчаков А.И., Ипатова О.М. (2003) Клинич. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии, **1**.
4. Учайкин В.Ф., Дунаевский О.А., Лучишев В.И., Жаров С.Н., Ипатова О.М., и др. (2000) Клин. мед., **56**, 39-42.
5. Ипатова О.М., Арчаков А.И., Учайкин В.Ф., Торховская Т.И. (2001) Российский гастроэнтерологический журнал, **2**, 127
6. Арчаков А.И., Сельцовский Ф.П., Ипатова О.М., Торховская Т.И. и др. (2002) Вopr. мед. химии, **48**, 139-151.
7. Насонова В.А., Бурдейный А.П., Коротаева Т.В. (1992) В сб.: Материалы научной конференции "Эссенциальные" фосфолипиды. Липостабил, Москва, с.96-102.
8. Насонов Е.Л., Фирсов Н.Н., Коротаева Т.В. и др. (2003) В сб.: Материалы Международной Конференции "Гемореология и Микроциркуляция", Ярославль, с.72
9. Коротаева Т.В., Фирсов Н.Н., Вышлова М.А. и др. (2000) Тер. архив, **5**, 55-57.
10. Lominadze D., Dean W. L. (2002) FEBS, Lett, **517**, 41-44.
11. Фирсов Н.Н., Коротаева Т.В., Вышлова М.А. (2000) Реологические исследования в медицине, **2**, 136-141.
12. La Marne J., Wollenberg G. K., Gonias S. L., Hayes M.A. (1991) Lab. Invest. **65**
13. Firsov N.N., Bjelle A., Korotaeva T.V. et.al. (1998) Clinical Hemorheology and Microcirculation **18**, 87-97.
14. Сурко И. В. (1997). Количественные характеристики агрегационного взаимодействия эритроцитов и их применение в клинике: Автореф. дисс.канд. мед.наук. - М..
15. Lademann J., Weigmann H.-J., Sterry W., et. al. (1999) Laser Physics, **9**, 357-362.
16. Ritchie D.M., Boyle I.A., McInnes G.M. et. al. (1968) Quarterly J. Med., **37**, 393-406.

#### ФОСФОГЛИВ И ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

17. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. (2001) Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методическое пособие для врачей. Москва.
18. Goata G., Lombrandini R., Santilli F. et al. (1991) Clin. and Exp. Hypertens. 10, 232,

Поступила 01.06.2003

#### HEMORHEOLOGICAL AND CLINICAL EFFICIENCY OF NEW PHOSPHOLIPID HEPATOPROTECTIVE DRUG "PHOSPHOGLIV" IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

*O.M.Ipatova<sup>1</sup>, E.L.Nasonov<sup>2</sup>, T.V.Korotaeva<sup>2</sup>, N.N.Firsov<sup>2</sup>, O.A.Ivkina<sup>2</sup>,  
T.I.Torkhovskaya<sup>1</sup>, A.I.Archakov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Pogodinskaya str. 10,  
Moscow, 119121 Russian; fax (095) 245-08-5;

<sup>2</sup>Institute of Rheumatology; Russian Academy of Medical Sciences

<sup>3</sup>Russian State Medical University, Moscow

A new phospholipid drug "Posphogliv" showed earlier good results in the treatment of liver diseases. The mechanism of its effect consists in non-specific repair of biomembranes. In the present study it was used for the treatment of in patients with psoriatic arthritis, accompanied by severe damages of blood rheology. The group of patients took Phosphogliv 3 months in the dose of 0.6 g per day. Considerable decrease of erythrocytes aggregability was observed after the treatment. There were no changes in total blood viscosity. The clinical state of patients markedly improved after the treatment. Simultaneous decrease of blood C-reactive protein level suggests weakening of inflammation. The mechanism of these effects may involve direct influence of the phospholipid on erythrocyte membranes and/or with indirect influence through the improvement of liver function. The results show that Phosphogliv inclusion into therapy improved the state of patients with psoriatic arthritis. The results of the present study also indicate principal possibility of broadening of clinical use of this drug. Its positive effects are based on membrane reparative properties of polyunsaturated phosphatidylcholine in combination with anti-inflammatory and immunomodulative effects of its second component, glycyrrhizin acid.

**Key words:** phospholipids, psoriatic arthritis, erythrocytes aggregation, blood viscosity