

Клінічна оцінка ефективності лікування хворих на псоріаз з порушенням функції печінки із застосуванням вузькосмугової UVB-терапії та гепатопротекторів

Вірстюк Н. Г., Волошинович М. С.

Івано-Франківський національний медичний університет

Представлені результати вивчення ефективності лікування 95 хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості з використанням вузькосмугової UVB-терапії, глутаргіну і силімарину в комплексній терапії. Доведено, що базисна терапія хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості недостатньо ефективна і супроводжується загостренням захворювання до шести місяців після лікування. Комплексна терапія хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості з використанням вузькосмугової UVB-терапії, глутаргіну і тривалого застосування силімарину сприяє підвищенню ефективності лікування, поліпшення якості життя пацієнтів з поліпшенням віддалених результатів через 6 місяців після терапії.

Ключові слова: псоріаз, комплексна терапія, вузькосмугова UVB-терапія, глутаргін, силімарин.

Вступ. Псоріаз (лускатий лишай, *psoriasis*) – хронічний запальний імунозалежний генодерматоз поліетіологічного походження, при якому відбувається посилення проліферативної активності кератиноцитів, порушення процесу зроговіння та розвиток патологічних змін у багатьох органах і системах.

Це захворювання є одним з найбільш розповсюджених дерматозів; його частота в різних країнах коливається в широких межах – від 0,1 до 3 %, а серед хворих з шкірною патологією його частка складає 0,4-8 %. В Україні існує проблема з репрезентативністю статистики національного реєстру: згідно з офіційними даними, хворіє біля 100 тис., хоча насправді число сягає 1,5 млн. жителів – 3 % від загальної кількості населення держави [1].

На думку різних авторів, від 8 до 46 % хворих на псоріатичну хворобу мають порушення з боку гепатобіліарної системи. Це пов'язано з пошкодженнями мембран гепатоцитів під дією вільних радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів, що призводить до стимуляції функціональної активності клітин Купфера та колагеноутворення і фібротизації печінки. Печінка є головним бар'єром на шляху всіх чужорідних речовин, що потрапляють до організму; вона регулює концентрацію більшості метаболітів у крові й підтримує їх динамічну рівновагу. За клінічними спостереженнями, розвиток псоріазу супроводжується порушенням

функціонального стану печінки, її синтезуючої функції, накопиченням циркулюючих імунних комплексів та середньомолекулярних пептидів. Порушення цих процесів призводить до біохімічних, патофізіологічних та патологоанатомічних змін печінки [2, 3].

Тому доцільним є вивчення ефективності застосування гепатопротекторів у комплексній терапії хворих на псоріаз. Відомо, що силімарин має здатність захищати клітини печінки від різних несприятливих впливів (токсини, ішемія, радіація, віруси тощо), – це доказано у великій кількості експериментальних (*in vitro* та *in vivo*) і клінічних досліджень у всьому світі. У його основі лежать численні, ще остаточно не вивчені механізми дії і властивості препарату [4]:

- «прибирання» (*scavenging*) вільних радикалів;
- придушення процесів перекисного окислення ліпідів та протидія виснаженню запасів глутатіону;
- блокування захоплення токсинів;
- придушення утворення лейкотрієнів з поліненасичених жирних кислот к печінці;
- стимуляція синтезу протеїну в гепатоцитах;
- модуляція імунних функцій та ін.

Глутаргін має чітко виражену антитоксичну дію, яка реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину в орнітиновому циклі і зв'язування аміаку глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну. Крім того, аналіз результатів, отриманих в експерименті при вивченні

впливу глутаргіну на гепатоцити, показав цілий ряд позитивних ефектів препарату, а саме:

- поліпшення енергетичного обміну через первинне накопичення креатин фосфату;
- корекція кислотно-основного стану за рахунок нормалізації лужного запасу крові;
- антиоксидантна та мембраностабілізуюча дія завдяки пригніченню ПОЛ;
- стабілізація мембран гепатоцитів за рахунок зниження активності цитолітичних ферментів.

Ще однією особливістю глутаргіну є те, що його можна застосовувати як у гострій стадії захворювання (в якості дезінтоксиканта і донатора оксиду азоту), так і в період реконвалесценції (як гепатопротектор) [5].

Мета роботи – вивчення ефективності лікування хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості з порушенням функціонального стану печінки із включенням в комплексну терапію вузькосмугової UVB-терапії, глутаргіну і тривалим застосуванням силімарину.

Матеріали і методи дослідження. Оцінку клінічної ефективності комплексної терапії було проведено у 95 хворих на бляшковий псоріаз середнього ступеня тяжкості ($PASI > 12$), у яких були виявлені зміни функціонального стану печінки; склад групи досліджуваних хворих – 61 чоловік (64,2 %) і 34 (35,8 %) жінок віком ($42,5 \pm 5,9$) року. Тривалість захворювання складала ($8,21 \pm 6,78$) року. Псоріатичне ураження мало поширений характер у всіх хворих та характеризувалося таким чином:

- за стадією захворювання:

- 1) прогресуючу стадію діагностовано у 61 хворого (64,2 %);
- 2) стаціонарну – у 34 (35,8 %) хворих;

- за анамнезом захворювання:

- 1) осінньо-зимовий тип псоріазу спостерігався у 73 (76,8 %) хворих;
- 2) весняно-літній – у 17 (17,9 %);
- 3) недиференційований – у 5 (5,3 %) хворих.

У всіх пацієнтів до і після лікування оцінювали тяжкість захворювання з використанням індексу $PASI$ (Psoriatic Area and Severity Index). Для оцінки якості життя використано шкалу $DLQI$ (Dermatology Life Quality Index). Обстеження проводили на початку лікування, через 30, 90 днів від початку лікування та через 6 місяців після лікування. У групу контролю входили 20 здорових осіб.

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами ультразвукового (УЗД) та біохімічного досліджень. Проводили визначення активності ферментів крові:

- лужної фосфатази (ЛФ) – з використанням набору реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика»;

- аспаратамінотрансферази (АсАТ), аланін-амінотрансферази (АлАТ), холінестерази, гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) – з використанням наборів реактивів фірми “*PLIVA-Lachema*” (Чеська Республіка);

- аргінази – за методом Сніпачо в модифікації В. А. Храмова і Г. Г. Листопад.

Залежно від проведеного лікування, усі обстежені хворі були розділені на 4 групи:

- хворі I групи ($n = 25$) отримали базове лікування псоріазу згідно наказу № 312 МОЗ України від 08.05.2009; в якості гепатопротектора був використаний препарат силімарину «Дарсіл» у дозі 70 мг всередину тричі на добу впродовж 30 днів; у наступному продовжено зовнішнє застосування емолієнтів;

- хворі II групи ($n = 25$) отримали базову терапію, як у I групі, та фототерапію, яка проводилась за допомогою kabіни *N-Line Pro* фірми *Saalmann GmbH* (ФРН); використовувалось вузькосмугове UVB 311 нм опромінення у кількості 15 сеансів: 5 перших сеансів щоденно, наступні – через день;

- хворі III групи ($n = 24$) отримали базову терапію і фототерапію, як у II групі, та глутаргін – по 5 мл 40-відсоткового розчину у 150-250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 60-70 крапель за 1 хв. впродовж 10 днів з наступним прийомом середника по 0,75 г тричі на день впродовж 20 днів;

- хворі IV групи ($n = 21$) отримали базову терапію, фототерапію та глутаргін, як у III групі, впродовж 30 днів з продовженням фототерапії у кількості 3 сеансів через 2-3 дні і прийому препарату силімарину «Дарсіл» у підтримуючій дозі 35 мг всередину тричі на добу впродовж 60 днів.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми “*Statistica 10 Enterprise x64*”. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення.

Клінічні прояви псоріазу у хворих усіх груп характеризувалися наявністю папульозних елементів, переважно на розгинальних поверхнях нижніх і верхніх кінцівок, бокових поверхнях тулуба і у поперековій ділянці; ураження волосистої частини голови відзначалося у 65 (68,4 %) хворих. Місцями відзначався зливний характер уражень. При обстеженні:

- прояви псоріатичної тріади Ауспіца були в усіх хворих;

- індекс $PASI$ складав $23,83 \pm 2,67$;

- гепатомегалія виявлена у 51 (53,7 %) хворих;

- були відзначені синдроми:

1) больовий – у 28 (29,5 %) хворих;

2) диспепсичний – у 72 (75,8 %);

3) астено-вегетативний – у 77 (81,1 %);

- жирове переродження печінки виявлено за результатами УЗД у 59 (62,1 %) хворих;
- розвиток цитолітичного синдрому діагностовано у 31 хворого (32,6 %);
- розвиток холестатичного синдрому – у 62 (65,3 %);
- розвиток мезенхімально-запального синдрому – у 15 (15,8 %);
- наростання енергетичного напруження гепатоцитів – у 59 (62,1 %);
- порушення синтезуючої функції печінки – у 58 (61,1 %) хворих.

Ефективність лікування хворих на псоріаз із застосуванням базової та комплексної терапії в усіх групах оцінювали за динамікою змін клінічних проявів дерматозу (зменшенням та/чи припиненням свербіжів, швидкістю регресу еритеми, інфільтрації, лущення у ділянці висипань), змінами індексу *PASI* та *DLQI*.

Після завершення курсу лікування відзначено зменшення показника індексу *PASI* в усіх хворих на псоріаз, однак більш виражене зменшення індексу *PASI* визначається у пацієнтів II, III та IV груп (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка індексу *PASI* під впливом комплексного лікування хворих на псоріаз

Розподіл груп хворих	<i>PASI</i>				<i>p</i>
	До лікування	Через 30 днів лікування	Через 90 днів лікування	Через 6 місяців після лікування	
I група, <i>n</i> =25	23,87±2,11	15,96±1,21 (-33,1%)	19,92±1,57 (-16,5%)	21,54±2,19 (-9,8%)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
II група, <i>n</i> =25	24,56±2,06	9,45±0,72* (-61,5%)	11,51±1,03* (-53,1%)	14,35±1,23* (-41,6%)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
III група, <i>n</i> =24	25,24±2,29	6,46±0,59* (-74,4%)	7,31±0,65* (-71,0%)	10,42±1,03* (-58,7%)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IV група, <i>n</i> =21	24,83±2,22	6,52±0,61* (-73,74%)	5,93±0,47* (-76,1%)	8,73±0,63* (-64,8%)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

ПРИМІТКИ: $p_1 < 0,05$ – достовірність відмінності до і після 30 днів лікування;
 $p_2 < 0,05$ – достовірність відмінності до і після 90 днів від початку лікування;
 $p_3 < 0,05$ – достовірність відмінності до і через 6 місяців після лікування;
 * – достовірність відмінності показників у II, III і IV групах порівняно з I групою.

Зокрема, у хворих на псоріаз I групи під впливом базової терапії індекс *PASI* зменшився на 33,14 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідним станом ($p < 0,05$), проте через 90 днів від початку терапії (60 днів без системної терапії) індекс *PASI* збільшився і був меншим на 16,5 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем. Через 6 місяців після завершення лікування у хворих цієї групи загальний стан значно погіршився і індекс *PASI* збільшився до 21,54 ± 2,19, що достовірно не відрізнялося від такого у вихідному стані ($p > 0,05$); серед 25 хворих цієї групи:

- були госпіталізовані з метою стаціонарного лікування 6 (24 %) хворих;
- розпочата фототерапія чотирьом (16 %) хворим;
- розпочали амбулаторне лікування 15 (60 %) хворих.

У хворих на псоріаз II групи під впливом базової терапії та фототерапії індекс *PASI* зменшився на 61,5 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідним станом ($p < 0,05$), проте через 90 днів від початку терапії (60 днів без системної терапії) індекс *PASI* дещо збільшився і був меншим порівняно з вихідним рівнем на 53,1 % ($p < 0,05$). Через

6 місяців після завершення лікування у 9 (36 %) хворих цієї групи загальний стан погіршився і індекс *PASI* збільшився до 14,35 ± 1,23, проте цей показник був меншим від такого у вихідному стані на 41,6 % ($p < 0,05$); серед цих дев'яти пацієнтів двоє (8 %) були госпіталізовані з метою стаціонарного лікування, решта 7 (28 %) розпочали амбулаторне лікування; інші продовжували застосування емолієнтів.

У хворих на псоріаз III групи під впливом базової терапії, фототерапії та глутаргіну індекс *PASI* зменшився на 74,4 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідним станом ($p < 0,05$), проте через 90 днів від початку терапії (60 днів без системної терапії) індекс *PASI* збільшився незначно і був меншим порівняно з вихідним рівнем на 71,0 % ($p < 0,05$). Через 6 місяців після завершення лікування у 6 (25,0 %) хворих цієї групи загальний стан погіршився і індекс *PASI* збільшився до 10,42 ± 1,03, проте цей показник був меншим від такого у вихідному стані на 58,7 % ($p < 0,05$). Пацієнти цієї групи продовжували застосування емолієнтів, 4 (16,7 %) розпочали амбулаторне лікування.

У хворих на псоріаз IV групи під впливом ба-

зової терапії, фототерапії, глутаргіну та підтримуючої фототерапії і тривалого застосування препарату силімарину індекс *PASI* зменшився на 73,74 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідним станом ($p < 0,05$), через 90 днів від початку терапії індекс *PASI*, на відміну від попередніх груп, продовжував зменшуватися і був меншим порівняно з вихідним рівнем на 76,1 % ($p < 0,05$). Через 6 місяців після завершення лікування у трьох (14,2 %) хворих цієї групи загальний стан погіршився і індекс *PASI* збільшився до $8,73 \pm 0,63$, проте цей показник відповідав легкому ступеню перебігу псоріазу і був меншим від такого у вихідному стані на 64,8 % ($p < 0,05$). Пацієнти цієї групи продовжували застосування емолієнтів.

При оцінці ефективності лікування вважали:

- високою ефективністю – зниження індексу *PASI* на 75-99 %, відсутність скарг з боку хворого;
- доброю ефективністю – зниження індексу *PASI* на 50-74 %;
- помірною ефективністю – зниження індексу *PASI* на 25-49 %, зменшення скарг хворого;
- низькою ефективністю – зниження індексу *PASI* на 24-15 %, зменшення скарг хворого;
- відсутністю ефективності – зниження індексу

су *PASI* менш ніж на 15 %, скарги не змінюються.

За результатами дослідження встановлено, що ефективність комплексної терапії впродовж 30 днів була найвищою у хворих III і IV груп, в яких додатково застосовували гепатопротектори силімарин та глутаргін (табл. 2), а віддалені результати були найкращими у хворих IV групи, які продовжували прийом силімарину у підтримуючій дозі впродовж 60 днів.

Отже, найбільш висока клінічна ефективність лікування хворих на псоріаз спостерігалася при використанні комплексної терапії із застосуванням фототерапії, глутаргіну та підтримуючої фототерапії і тривалого прийому силімарину на тлі базової терапії псоріазу, що супроводжувалось зменшенням тривалості лікування на 2-3 дні у хворих II групи і на 3-4 дні – у хворих III і IV груп і покращенням віддалених результатів лікування.

За результатами оцінки якості життя хворих на псоріаз за *DLQI* індексом, встановлено зменшення суми балів у всіх хворих, проте у пацієнтів II, III і IV груп воно було більш істотним (табл. 3). Важливо, що досить висока якість життя спостерігалася у пацієнтів II, III і особливо IV груп у віддалені терміни лікування.

Таблиця 2. Результати оцінки ефективності комплексного лікування хворих на псоріаз

Ефективність	I група, <i>n</i> =25	II група, <i>n</i> =25	III група, <i>n</i> =24	IV група, <i>n</i> =21
Висока ефективність	-	2 (8,0%)	6 (25,0%)	5 (23,8%)
Добра ефективність	3 (12,0%)	15 (60,0%)	14 (58,3%)	12 (57,1%)
Помірна ефективність	12 (48,0%)	5 (20,0%)	3 (12,5%)	4 (19,1%)
Низька ефективність	8 (32,0%)	2 (8,0%)	1 (4,2%)	-
Відсутність ефекту	2 (8,0%)	1 (4,0%)	-	-

Таблиця 3. Динаміка індексу *DLQI* під впливом комплексного лікування хворих на псоріаз

Розподіл груп хворих	<i>DLQI</i> , бали				<i>p</i>
	До лікування	Через 30 днів лікування	Через 90 днів лікування	Через 6 місяців після лікування	
I група, <i>n</i> = 25	15,17±1,51	7,73±0,48	11,46±1,02	14,27±1,38	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
II група, <i>n</i> = 25	14,96±1,32	4,19±0,37*	8,04±0,69*	9,46±0,79*	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
III група, <i>n</i> = 24	15,24±1,48	2,48±0,21*	5,37±0,47*	6,11±0,53*	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IV група, <i>n</i> = 21	15,24±1,48	2,63±0,21*	2,55±0,23*	5,08±0,46*	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

ПРИМІТКИ: $p_1 < 0,05$ – достовірність відмінності до і після 30 днів лікування;

$p_2 < 0,05$ – достовірність відмінності до і після 90 днів від початку лікування;

$p_3 < 0,05$ – достовірність відмінності до і через 6 місяців після лікування;

* – достовірність відмінності показників у II, III і IV групах порівняно з I групою.

Висновки

1. Включення в схему лікування хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості вузькосмугової UVB-терапії сприяє підвищенню ефективності терапії та поліпшення якості життя пацієнтів.

2. Комплексна терапія хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості вузькосмугової із застосуванням UVB-терапії, глутаргину і підтримуючої фототерапії та тривалим застосуванням

силімарину сприяє більш високій ефективності лікування з поліпшенням віддалених результатів через 6 місяців після терапії.

Перспективами подальших досліджень є вивчення впливу комплексної терапії на патогенетичні ланки коморбідної патології псоріазу середнього ступеня тяжкості та ураження печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Псоріаз в Україні: современные подходы к решению проблемы* // Укр. мед. часопис. – 2012. – 1 жовтня [Електронная публикация]: (Матеріали першої національної школи псоріазу) / А. И. Литус, Ю. В. Андрашко, О. А. Каденко, Л. Д. Калюжная, Т. В. Проценко // Режим доступа : URL <http://www.umj.com.ua/article/40994/psoriasis-v-ukraine-sovremennye-podhody-k-resheniyu-problemy> (дата звернення 2.11.2013).
2. *Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis* / Paolo Gisondi, Giovanni Targher, Giacomo Zoppini, Giampiero Girolomoni // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 51, Issue 4. – P.758-764
3. *Калюжна Л. Д.* Гепатопротектори в комплексній терапії при хронічних дерматозах / Л. Д. Калюжна, О. О. Ошивалова // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2011. – № 2 (41). – С. 65-67.
4. *Юр'єв К. Л.* Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 71-75
5. *Бабак О. Я.* Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / О. Я. Бабак, В. М. Фролов, Н. В. Харченко. – Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2005. – 456 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ УЗКОПОЛОСНОЙ UVB-ТЕРАПИИ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

Вирстюк Н. Г., Волошинович М. С.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Представлены результаты изучения эффективности лечения 95 больных псоріазом средней степени тяжести с использованием узкополосной UVB-терапии, глутаргина и силимарина в комплексной терапии. Доказано, что базисная терапия больных псоріазом средней степени тяжести недостаточно эффективна и сопровождается обострением заболевания к шести месяцам после лечения. Комплексная терапия больных псоріазом средней степени тяжести с использованием узкополосной UVB-терапии, глутаргина и длительного применения силимарина способствует повышению эффективности лечения, улучшению качества жизни пациентов с улучшением отдаленных результатов через 6 месяцев после терапии.

Ключевые слова: псоріаз, комплексная терапия, узкополосная UVB-терапия, глутаргин, силимарин

CLINICAL EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF PSORIASIS PATIENTS WITH COMPROMISED LIVER FUNCTION USING NARROW BAND UVB-THERAPY AND HEPATOPROTECTORS

Virstyuk N. G., Voloshinovich M. S.

Ivano-Frankivsk National Medical University

The results of studying the effectiveness of treating 95 patients with moderate severity psoriasis using narrow-band UVB-therapy, glutargin and silymarin in complex therapy have been presented. The basic therapy of patients with moderate severity psoriasis has been proved being not effective and accompanied by an exacerbation of disease to 6 months after treatment. The combined therapy of patients with moderate severity psoriasis using narrowband UVB-therapy, glutargin and prolonged use of silymarin promotes the increase of treatment efficiency, improved life quality for patients and improved long-term results after 6 months of therapy.

Keywords: psoriasis, combined therapy, narrowband UVB-therapy, glutargin, silymarin

Вирстюк Наталия Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматологии и венерологии Ивано-Франковского национального медицинского университета.

Волошинович Марьян Стефанович – ассистент кафедры дерматологии и венерологии Ивано-Франковского национального медицинского университета.

dermatologiaifnmu@gmail.com