

Я.О. Ємченко¹, К.Є. Іщейкін¹, І.П. Кайдашев¹, І.Г. Гайдучок²

¹Українська медична стоматологічна академія, Полтава

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння

Натепер доведено безперечний зв'язок між псоріазом та ожирінням. Аліментарне ожиріння збільшує вираженість системного запалення (СЗ) у хворих на псоріаз, ускладнюючи перебіг дерматозу, спричиняє погіршення дерматологічного індексу якості життя пацієнтів та часті загострення псоріазу, що призводить до неефективності стандартних методів лікування. PPAR-активовані рецептори виступають об'єднувальною ланкою між ліпідами та запаленням, оскільки ліпіди стимулюють хронічну форму СЗ і є лігандами, які активують PPAR. Отже, при виборі методу лікування хворих із цією коморбідністю PPARу можна використовувати як основну мішень. На сьогодні у літературі представлено велику кількість проспективних досліджень, результати яких підтверджують позитивний вплив піоглітазону (ПГ) на ознаки СЗ. Механізм дії цього препарату спрямований на пригнічення хронічного уповільненого СЗ з низькою інтенсивністю. Протизапальний ефект ПГ пов'язаний з його активуючим впливом на ядерні транскрипційні фактори PPARу.

Мета роботи — визначити ефективність включення ПГ у різних дозах у комплексне лікування хворих з поширеним вульгарним псоріазом і супутнім аліментарним ожирінням I–II ступеня.

Матеріали та методи. Клінічний та імунологічний методи дослідження показників СЗ.

Результати та обговорення. Результати дослідження підтвердили ефективність цього методу лікування, яка залежала від дози ПГ та тривалості терапії. Використання ПГ в комплексному лікуванні хворих з поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I–II ступеня протягом 26 тиж сприяло зменшенню вираженості запалення як на локальному рівні за показниками індексу Psoriatic Area and Severity Index (PASI) та частоти рецидивів псоріазу, так і на системному рівні завдяки зниженню показників СЗ, а саме рівня інтерлейкіну-33, інтерлейкіну-6 та високочутливого С-реактивного білка у сироватці крові.

Висновки. Тривале застосування ПГ може бути рекомендовано для персоналізованого і комплексного підходу до лікування хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння I–II ступеня.

Ключові слова

Псоріаз, аліментарне ожиріння, системне запалення.

Натепер доведено безперечний зв'язок між псоріазом та ожирінням [6]. Аліментарне ожиріння збільшує вираженість системного запалення (СЗ) у хворих на псоріаз, ускладнюючи перебіг дерматозу, спричиняє погіршення дерматологічного індексу якості життя пацієнтів та часті загострення псоріазу, що призводить до неефективності стандартних методів лікування [11]. PPAR-активовані рецептори виступають об'єднувальною ланкою між ліпідами та запаленням, оскільки ліпіди стимулюють хронічну форму СЗ і є лігандами, які активують PPAR. Отже, при виборі лікування хворих із цією коморбідністю PPARу можна використовувати як основну мішень [7, 8]. На сьогодні в літерату-

рі представлено велику кількість перспективних спостережень, результати яких підтверджують позитивний ефект піоглітазону (ПГ) на ознаки СЗ. Механізм дії цього препарату спрямований на зменшення вираженості хронічного уповільненого СЗ з низькою інтенсивністю. Протизапальний ефект ПГ пов'язаний з його активуючим впливом на ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ) PPARу [9, 10, 15]. З огляду на це перспективою подальших досліджень є більш поглиблене вивчення впливу ПГ в комплексному лікуванні хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням.

Мета роботи — визначити ефективність застосування ПГ в комплексному лікуванні хворих

з поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості в прогресуючій стадії і супутнім аліментарним ожирінням I–II ступеня шляхом клінічного та імунологічного дослідження показників СЗ.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 80 пацієнтів (28 (35 %) осіб жіночої статі та 52 (65 %) — чоловічої) віком від 40 до 65 років з верифікованим діагнозом поширеного вульгарного псоріазу середнього ступеня тяжкості в прогресуючій стадії і супутнім аліментарним ожирінням I–II ступеня (індекс PASI $21,7 \pm 1,54$, індекс маси тіла (ІМТ) $30\text{--}40$ кг/м²). Рецидив захворювання спостерігали 1 раз на рік у 2 (2,5 %) хворих, 2 рази — у 11 (14 %), 3 рази — у 46 (57,5 %), 4 рази — у 21 (26 %).

Проведення дослідження було схвалено рішенням Комісії з біоетики та етичних питань Української медичної стоматологічної академії. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Клінічне обстеження всіх пацієнтів проводили згідно з протоколом.

Для оцінки ефективності проведеного лікування пацієнтів було стратифіковано та рандомізовано 1 : 1 : 1 : 1; кожна група включала 20 осіб. Хворим I контрольної групи проводили стандартизовану звичайну терапію, призначаючи седативні, детоксикаційні, антигістамінні засоби, гепатопротектори, вітаміни та 1–2 % саліцилову мазь двічі на день місцево протягом 4 тиж. Пацієнтам II, III та IV груп додатково до протоколу лікування призначали ПГ у дозі 15, 30 та 45 мг відповідно перорально один раз на добу протягом 26 тиж.

Для оцінки ступеня тяжкості псоріазу використовували індекс PASI [4], який визначали до та під час лікування (на 2, 4 та 26-й тиждень).

З метою оцінки вираженості аліментарного ожиріння в обстежених до та під час лікування (на 2, 4 та 26-й тиждень) вираховували ІМТ [2].

Для оцінки вираженості показників СЗ в сироватці крові хворих визначали рівень інтерлейкіну-33 (ІЛ-33), ІЛ-6 та високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ) імуноферментним методом на багатоканальному фотометрі STATFAX-303 (США). Для кількісного визначення показників використовували комерційні тест-системи «интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (Росія), «СРБ-ИФА- БЕСТ» (Росія), Human IL-33 ELISA Kit eBioscience™/Affymetrix (США) згідно з рекомендованими методиками. Отримані показники порівнювали з референсними значеннями, наведеними виробниками діагностичних тест-систем. Визначення відповідних показ-

ників проводили перед лікуванням і на 28-й день від його початку.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми Statistica 7.0. Різницю вважали вірогідною за ймовірності похибки $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У всіх хворих групи дослідження виявили аліментарне ожиріння. За розрахунком ІМТ та аналізом показників відповідно до класифікації ожиріння за ІМТ визначали ступінь ожиріння у кожного хворого в чотирьох групах та середньогрупові значення показника. На підставі результатів дослідження встановлено, що в I контрольній групі середньогруповий показник ІМТ дорівнював ($36,7 \pm 1,8$) кг/м² (ожиріння I ступеня — у 7, II — у 13 хворих); в II, III та IV групах: ($37,2 \pm 1,7$) кг/м² (ожиріння I ступеня — у 8, II — у 12 хворих); ($36,5 \pm 2,2$) кг/м² (ожиріння I ступеня — у 7, II — у 13 хворих); ($36,1 \pm 2,2$) кг/м² (ожиріння I ступеня — у 7, II — у 13 хворих) відповідно.

Для визначення ступеня тяжкості псоріазу на основі клінічної картини псоріатичного ураження розраховували індекс PASI для кожної групи хворих. Середньогруповий індекс PASI до лікування становив у I, II, III та IV групах: ($21,8 \pm 1,4$); ($21,6 \pm 1,5$); ($21,6 \pm 1,4$) та ($21,8 \pm 1,6$) бала відповідно, що свідчило про середній ступінь тяжкості псоріазу. З анамнезу захворювання відомо, що в більшості хворих відбувалось 3–4 рецидиви псоріазу на рік (табл. 1).

При дослідженні СЗ розраховували середньогрупові показники вч-СРБ, ІЛ-33 та ІЛ-6 для кожної групи хворих. За даними аналізу отриманих результатів у всіх хворих спостерігали підвищення відповідних показників. Аналізуючи отримані результати дослідження до лікування, значних відмінностей у показниках між групами не виявили.

З метою вивчення динаміки досліджуваних показників під час проведеного лікування для визначення ефективності включення ПГ у різних дозах в комплексне лікування хворих з поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості в прогресуючій стадії і супутнім аліментарним ожирінням I–II ступеня досліджували клініко-антропометричні показники на 0, 2, 4 та 26-й тижні лікування, а рівень СЗ — на 0 та 26-й тижні лікування (табл. 2–4).

Досліджуючи ефективність проведеного лікування за клінічною картиною псоріазу за індексом PASI та кількістю рецидивів захворювання, встановили, що в I контрольній групі хворих, яким проводили стандартне лікування, показ-

Таблиця 1. Антропометричні та клініко-анамнестичні показники у хворих із поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I—II ступеня (M ± m)

Показник/значення	I група (стандартне лікування), n = 20	II група (стандартне лікування + ПГ 15 мг), n = 20	III група (стандартне лікування + ПГ 30 мг), n = 20	IV група (стандартне лікування + ПГ 45 мг), n = 20
ІМТ, кг/м ²	36,7 ± 1,8	37,2 ± 1,7	36,5 ± 2,2	36,1 ± 2,2
Ожиріння I/II ступеня, n	7/13	8/13	7/13	7/13
PASI, бал	21,8 ± 1,4	21,6 ± 1,5	21,6 ± 1,4	21,8 ± 1,6
Кількість рецидивів псоріазу на рік 1/2/3/4, n	0/3/12/5	1/3/11/5	0/2/12/6	1/3/11/5

Таблиця 2. Динаміка клініко-антропометричних та лабораторних показників під час проведеного лікування у хворих з поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I—II ступеня (M ± m)

Показник/значення	I група (стандартне лікування), n = 20	II група (стандартне лікування + ПГ 15 мг), n = 20	III група (стандартне лікування + ПГ 30 мг), n = 20	IV група (стандартне лікування + ПГ 45 мг), n = 20
<i>ІМТ, кг/м²</i>				
До лікування	36,7 ± 1,8	37,2 ± 1,7	36,5 ± 2,2	36,1 ± 2,2
На 2-й тиждень	36,9 ± 1,7	37,3 ± 1,6	36,5 ± 2,2	36,1 ± 2,2
На 4-й тиждень	37,2 ± 1,5	37,1 ± 1,4	36,1 ± 1,8	35,7 ± 1,9
На 26-й тиждень	38,5 ± 1,6	36,9 ± 1,5	35,7 ± 1,4	35,1 ± 1,5
<i>PASI, бал</i>				
До лікування	21,8 ± 1,4	21,6 ± 1,5	21,6 ± 1,4	21,8 ± 1,6
На 2-й тиждень	19,2 ± 1,5*	10,37 ± 1,2**	7,8 ± 0,85**□	5,9 ± 0,5**□§
На 4-й тиждень	16,7 ± 1,5*	5,9 ± 0,8**	4,4 ± 0,5**□	2,12 ± 0,2**□§
На 26-й тиждень	25,4 ± 1,75	18,6 ± 1,3	14,5 ± 1,2	11,6 ± 1,05

Примітка. Статистична обробка проведена за методом Уїлкоксона—Манна—Уїтні. * p₁ < 0,005 порівняно з показником до лікування; † p₂ < 0,005 порівняно з показником I групи; □ p₃ < 0,005 порівняно з показником II групи; § p₄ < 0,005 порівняно з показником III групи.

ник індексу PASI за 2 тиж лікування в стаціонарі знизився на 11,9 % (з (21,8 ± 1,4) до (19,2 ± 1,5) бала), через 4 тиж — на 23,4 % (з (21,8 ± 1,4) до (16,7 ± 1,5) бала) та через 26 тиж, під час наступного загострення, підвищився до 25,4 ± 1,75, що на 3,6 (16,5 %) бала вище, ніж до початку лікування. При подальшому спостереженні за клінічною картиною псоріазу виявляли збільшення кількості рецидивів псоріазу за рік порівняно з попереднім роком.

У пацієнтів II групи, які отримували додатково до стандартного лікування ПГ у дозі 15 мг/добу протягом 26 тиж, показник індексу PASI за 2 тиж лікування в стаціонарі знизився на 52 % (з (21,6 ± 1,5) до (10,37 ± 1,2) бала), через 4 тиж — на 73 % (з (21,6 ± 1,5) до (5,9 ± 0,8) бала) та через

26 тиж, під час наступного загострення, дорівнював 18,6 ± 1,75, що на 3 (13,8 %) бали нижче, ніж до початку лікування. При подальшому спостереженні за клінічною картиною псоріазу виявляли зменшення кількості рецидивів псоріазу за рік порівняно з попереднім роком.

У пацієнтів III групи, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу ПГ у дозі 30 мг/добу протягом 26 тиж, показник індексу PASI за 2 тиж лікування в стаціонарі знизився на 64 % (з (21,6 ± 1,4) до (7,8 ± 1,2) бала), через 4 тиж — на 79 % (з (21,6 ± 1,4) до (4,4 ± 0,5) бала) та через 26 тиж, під час наступного загострення, дорівнював 14,5 ± 1,2, що на 7,1 (32,8 %) бала нижче, ніж до початку лікування. При подальшому спостереженні за клінічною

Таблиця 3. Ефективність проведеної терапії за кількістю шкірних виявів псоріазу після лікування та кількістю рецидивів псоріазу до та після лікування у хворих з поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I—II ступеня

Показник/значення	I група (стандартне лікування), n = 20	II група (стандартне лікування + ПГ 15 мг), n = 20	III група (стандартне лікування + ПГ 30 мг), n = 20	IV група (стандартне лікування + ПГ 45 мг), n = 20
Кількість хворих зі шкірними виявами на 26-й тиждень лікування	20	13	7	4
<i>Кількість рецидивів псоріазу до лікування</i>				
1 раз на рік	0	1	0	1
2 рази на рік	3	3	2	3
3 рази на рік	12	11	12	11
4 рази на рік	5	5	6	5
<i>Кількість рецидивів псоріазу після лікування</i>				
1 раз на рік	0	6	13	16
2 рази на рік	0	13	7	4
3 рази на рік	14	1	0	0
4 рази на рік	6	0	0	0
Імовірність похибки до та після лікування	p = 1,0	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,001

Примітка. Статистична обробка проведена за методом Хі-квадрат Пірсона.

Таблиця 4. Динаміка показників СЗ під час лікування у хворих з поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I—II ступеня (M ± m)

ІЛ-33, пг/мл				
До лікування	73,63 ± 6,5	73,98 ± 7,0	73,33 ± 7,8	73,81 ± 8,53
На 26-й тиждень	76,34 ± 9,76*	47,53 ± 6,4**	23,2 ± 3,9**□	12 ± 2,27**□§
ІЛ-6, пг/мл				
До лікування	12,9 ± 1,45	12,97 ± 1,8	13,04 ± 1,4	13,13 ± 1,48
На 26-й тиждень	14,0 ± 1,98*	8,36 ± 0,91**	6,64 ± 1,4**□	3,67 ± 0,74**□§
вч-СРБ, МО/л				
До лікування	13,43 ± 1,28	13,26 ± 1,5	13,51 ± 1,08	13,74 ± 0,85
На 26-й тиждень	14,16 ± 1,89*	8,06 ± 0,89**	5,8 ± 0,74**□	3,19 ± 0,54**□§

Примітка. Статистична обробка проведена за методом Уїлкоксона—Манна—Уїтні: *p₁ < 0,001 порівняно з показниками до лікування; **p₂ < 0,001 порівняно з показником I групи; □p₃ < 0,001 порівняно з показником II групи; §p₄ < 0,001 порівняно з показником III групи.

картиною псоріазу виявляли статистично значуще зменшення кількості рецидивів псоріазу за рік порівняно з попереднім роком.

У пацієнтів IV групи, які отримували додатково до стандартного лікування ПГ у дозі 45 мг/добу протягом 26 тиж, відзначили статистично значуще зниження середньогрупового показника

індексу PASI протягом усього лікування. За 2 тиж лікування в стаціонарі він знизився на 73 % (з 21,8 ± 1,6) до (5,9 ± 0,5) бала), через 4 тиж — на 90,3 % ((з 21,8 ± 1,6) до (2,12 ± 0,2) бала) та через 26 тиж, під час наступного загострення, дорівнював 11,6 ± 1,05, що на 10,2 (46,8 %) бала нижче, ніж до початку лікування. При подальшому

спостереженні за клінічною картиною псоріазу виявляли статистично значуще зменшення кількості рецидивів псоріазу за рік порівняно з попереднім роком.

Досліджуючи антропометричні показники та розраховуючи ІМТ, виявили незначне підвищення цього показника у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування. Через 2 тиж показник у них підвищився на 0,5 %, через 4 тиж — на 1,4 % та через 26 тиж — на 4,9 % ($1,8 \text{ кг/м}^2$) порівняно з відповідним значенням до лікування. У пацієнтів II, III та IV груп, які додатково отримували ПГ по 15, 30 та 45 мг відповідно, не спостерігали статистично значущих змін ІМТ під час лікування. Через 2 тиж ІМТ залишився незмінним. Через 4 тиж він знизився у пацієнтів II групи на 0,2 %, III та IV груп — на 1,1 %. Через 26 тиж ІМТ знизився в II групі на 0,8 %, у III — на 2,2 %, у IV — на 2,8 % порівняно з відповідним показником до лікування.

Досліджуючи рівень показників СЗ (ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ) через 26 тиж лікування, відзначили статистично значуще підвищення відповідних показників у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування, та статистично значуще зниження всіх показників у пацієнтів II, III, IV груп, які додатково отримували ПГ по 15, 30 та 45 мг відповідно. У I групі середньогруповий рівень ІЛ-33 підвищився з ($73,63 \pm 6,5$) до ($76,34 \pm 9,76$) пг/мл, що на 3,7 % ($2,71 \text{ пг/мл}$) вище, ніж до лікування, середньогруповий рівень ІЛ-6 зріс з ($12,9 \pm 1,45$) до ($14,0 \pm 1,98$) пг/мл, що на 8,5 % ($1,1 \text{ пг/мл}$) вище, ніж до лікування, середньогруповий рівень вч-СРБ підвищився з ($13,74 \pm 0,85$) до ($14,16 \pm 1,89$) МО/л, що на 5,4 % ($0,73 \text{ МО/л}$) вище, ніж до лікування. У II групі середньогруповий рівень ІЛ-33 знизився з ($73,98 \pm 7,0$) до ($23,2 \pm 3,9$) пг/мл, що на 56 % ($26,45 \text{ пг/мл}$) нижче, ніж до лікування, середньогруповий рівень ІЛ-6 знизився з ($12,97 \pm 1,8$) до ($8,36 \pm 0,91$) пг/мл, що на 35,5 % ($4,61 \text{ пг/мл}$) нижче, ніж до лікування, середньогруповий рівень вч-СРБ знизився з ($13,26 \pm 1,5$) до ($8,06 \pm 0,89$) МО/л, що на 39,2 % ($5,2 \text{ МО/л}$) нижче, ніж до лікування. У III групі середньогруповий рівень ІЛ-33 знизився з ($73,33 \pm 7,8$) до ($12 \pm 2,27$) пг/мл, що на 82,6 % ($61,33 \text{ пг/мл}$) нижче, ніж до лікування, середньогруповий рівень ІЛ-6 знизився з ($13,13 \pm 1,48$) до ($3,67 \pm 0,74$) пг/мл, що на 72 % ($9,46 \text{ пг/мл}$) нижче, ніж до лікування, середньогруповий рівень вч-СРБ знизився з ($13,51 \pm 1,08$) до ($5,8 \pm 0,74$) МО/л, що на 39,2 % ($5,2 \text{ МО/л}$) нижче, ніж до лікування. У IV групі середньогруповий показник ІЛ-33 знизився з ($73,81 \pm 8,53$) до ($47,53 \pm 6,44$) пг/мл, що на 35,8 % ($26,28 \text{ пг/мл}$)

нижче, ніж до лікування, середньогруповий рівень ІЛ-6 знизився з ($13,04 \pm 1,4$) до ($6,64 \pm 1,4$) пг/мл, що на 35,5 % ($6,4 \text{ пг/мл}$) нижче, ніж до лікування, середньогруповий рівень вч-СРБ знизився з ($13,51 \pm 1,08$) до ($3,19 \pm 0,54$) МО/л, що на 76,8 % ($10,32 \text{ МО/л}$) нижче, ніж до лікування.

Порівнюючи ефективність проведеного комплексного лікування між групами хворих, відмічено, що його ефективність залежить від дози ПГ. У пацієнтів IV групи, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ у дозі 45 мг/добу, відзначено більш інтенсивне статистично значуще зниження усіх досліджуваних показників. Через 2 тиж лікування індекс PASI був нижчим на 32 % порівняно з таким у хворих III групи, які додатково отримували ПГ у дозі 30 мг/добу, на 75,7 % порівняно з таким у пацієнтів II групи, які додатково отримували ПГ у дозі 15 мг/добу, та в 2,3 рази нижче порівняно з таким у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартну терапію. Через 4 тиж лікування індекс PASI був нижчим в 1,1 разу порівняно з таким у пацієнтів III групи, які додатково отримували ПГ у дозі 30 мг/добу, в 1,8 разу порівняно з таким у пацієнтів II групи, які додатково отримували ПГ у дозі 15 мг/добу, та в 6,9 разу порівняно з таким у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування псоріазу. Через 26 тиж при наступному загостренні псоріатичної хвороби індекс PASI у пацієнтів IV групи, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ у дозі 45 мг/добу, був нижчим на 25 % порівняно з таким у пацієнтів III групи, які додатково отримували ПГ у дозі 30 мг/добу, на 60 % порівняно з таким у пацієнтів II групи, які додатково отримували ПГ у дозі 15 мг/добу, та в 1,2 разу порівняно з таким у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування псоріазу. Досліджуючи кількість рецидивів псоріазу до та після лікування протягом року в пацієнтів IV групи, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ у дозі 45 мг/добу, спостерігали меншу кількість рецидивів псоріазу за рік порівняно з показниками у пацієнтів II та III груп, які додатково отримували ПГ у дозі 15 та 30 мг/добу відповідно, та порівняно з показником у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування псоріазу.

Порівнюючи рівень показників СЗ через 26 тиж лікування, відмічено, що у пацієнтів IV групи, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ у дозі 45 мг/добу, виявили більш інтенсивне статистично значуще зниження всіх показників. Рівень ІЛ-33 був нижчим на 93,3 % порівняно з таким у пацієнтів III групи, які додатково отримували ПГ у дозі 30 мг/добу, в 3 рази порівняно з таким у пацієнтів II групи, які

додатково отримували ПГ у дозі 15 мг/добу, та в 5,4 разу порівняно з таким у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування псоріазу. Рівень ІЛ-6 був нижчим на 80,9 % порівняно з таким у пацієнтів III групи, які отримували ПГ у дозі 30 мг/добу, в 1,3 разу порівняно з таким пацієнтів II групи, які додатково отримували ПГ у дозі 15 мг/добу, та в 2,8 разу порівняно з таким у пацієнтів I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування псоріазу. Рівень вч-СРБ був нижчим на 81,8 % порівняно з таким у пацієнтів III групи, які отримували ПГ у дозі 30 мг/добу, в 1,5 разу порівняно з таким у пацієнтів II групи, які додатково отримували ПГ у дозі 15 мг/добу, та в 3,4 разу порівняно з таким у хворих I контрольної групи, яким проводили стандартне лікування псоріазу.

Аналізуючи отримані результати, слід враховувати, що надлишкове відкладення жиру — це не тільки скупчення надлишку жирових клітин, переважаних тригліцеридами, а й важливий елемент ендокринної системи, який має енд-, авто- і паракринні функції, що зумовлюють розвиток субклінічного запального процесу. Ожиріння спричиняє хронічну неінтенсивну системну запальну відповідь, що провокує підвищену стійкість до інсуліну через збільшення продукції запальних медіаторів надлишковою кількістю жирових клітин. Причому тканини, віддалені від жирової, не виявляють явної запальної реакції, однак зазнають впливу підвищених рівнів адипокінів та цитокінів, які секретуються активованими і гіпертрофованими адипоцитами [3].

Як відомо, експресія ІЛ-33 відбувається в жировій тканині за рахунок адипоцитів і макрофагів, а його продукція зростає у міру збільшення маси тіла, що свідчить про тісний зв'язок ожиріння із СЗ [12].

Своєю чергою ІЛ-33 активує опасисті клітини, базофіли, еозинофіли та природні клітинні кілери, призводячи до запальних та автоімунних захворювань. У пацієнтів з ожирінням хронічне запалення низької інтенсивності може бути виявлене при підвищенні в плазмі крові рівнів вч-СРБ та таких запальних цитокінів, як ІЛ-33 та ІЛ-6. Результати проведених багатоцентрових досліджень доводять триразове збільшення експресії ІЛ-33 підшкірною жировою тканиною у хворих з ожирінням [5]. При псоріазі ІЛ-33 виділяється під час пошкодження клітин, щоб «попередити» імунну систему та ініціювати процеси запалення, мобілізуючи шлях активації імунної відповіді NF-κB [14].

У жировій тканині ІЛ-6 секретують адипоцити і макрофаги. Визначення артеріовенозної різниці цитокіну показало зростання його рівня

в сироватці крові, що свідчить про секрецію ІЛ-6 жировою тканиною, яка виробляє приблизно 30 % від циркулюючого ІЛ-6 в організмі людини. Як лептин, так і продукція ІЛ-6 жировою тканиною зростає у міру збільшення маси тіла. Циркулюючий ІЛ-6 є одним із найбільш важливих чинників, що визначають вироблення печінкою білків гострої фази. Це забезпечує швидку скоординовану фізіологічну відповідь на пошкодження тканин або інфікування, спрямовану на активізацію захисних механізмів організму: знищення патогенних мікроорганізмів, усунення пошкоджених клітин і відновлення пошкоджених тканин. Одним з найзначущіших білків гострої фази є вч-СРБ, який прикріплюється до мембрани пошкоджених клітин і спричиняє їхню загибель шляхом активації реакцій каскаду комплементу. Відомо, що вч-СРБ є маркером дії ІЛ-6. Продукція вч-СРБ в печінці регулюється циркулюючим ІЛ-6, тому можна стверджувати, що цей цитокін, рівень якого зростає при ожирінні, істотно впливає на виникнення хронічної системної запальної реакції [13].

Аналізуючи динаміку клініко-антропометричних та лабораторних показників під час та після лікування, відмічено, що у хворих I групи, яким проводили стандартне лікування, виявлено незначне підвищення ІМТ упродовж усього лікування та показників СЗ через 26 тиж від його початку. Досліджуючи клінічну картину псоріатичної хвороби та індекс PASI, встановлено, що за 2 тиж лікування індекс PASI знизився на 11,9 %, через 4 тиж — на 23,4 %, тоді як редукція індексу PASI становила — 75 у 100 % хворих, що свідчить про неефективність проведеної терапії.

При дослідженні динаміки відповідних показників у пацієнтів II, III та IV груп, які отримували ПГ у дозі 15, 30 та 45 мг/добу відповідно в комплексі зі стандартним лікуванням, виявили незначне, статистично незначуще зниження ІМТ протягом усього лікування та нормалізацію показників СЗ через 26 тиж від його початку. Зазначимо, що більш інтенсивне зниження відповідних показників виявлене у пацієнтів IV групи, які додатково отримували ПГ у дозі 45 мг/добу. Отримані нами результати узгоджуються з даними багатьох досліджень, в яких доведено, що тіазолідинодіони при тривалому лікуванні сприяють зниженню показників СЗ у хворих з ожирінням, пригнічуючи продукцію прозапальних цитокінів у макрофагах та інгібуючи ЯТФ NFκB [1].

При вивченні клінічної картини псоріазу та індексу PASI у відповідних групах через 2 тиж лікування спостерігали зниження показника у пацієнтів II групи на 52 %, III — на 64 %, IV — на 73 %. Через 4 тиж лікування індекс PASI продов-

жував знижуватись на 73, 79 та 90,3 % відповідно відносно показників до початку лікування. Редукцію індексу PASI 75 спостерігали у 70 % пацієнтів II групи, у 90 % — III та у 100 % — IV, що свідчить про ефективність проведеної терапії, яку можна рекомендувати для подальшого лікування хворих.

При дослідженні відповідного показника через 26 тиж спостерігали загострення псоріатичної хвороби у 20 хворих I групи, у 13 — II, у 7 — III та у 4 — IV групи. При цьому індекс PASI в I групі підвищився на 16 % порівняно з таким на початку лікування, що свідчить про погіршення тяжкості перебігу псоріатичної хвороби. У пацієнтів II, III та IV груп спостерігали зниження індексу PASI на 13,8; 32,8 та 46,78 % відповідно порівняно з таким на початку лікування, що свідчить про ефективність проведеної терапії, яку можна рекомендувати для комплексного

лікування хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням.

Висновки

Застосування ПГ в комплексному лікуванні хворих із поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I—II ступеня виявилось ефективним починаючи з дози 15 мг/добу, але найвищої ефективності препарату досягнуто при його застосуванні у дозі 45 мг 1 раз на добу протягом 26 тиж, що сприяло зниженню показників СЗ, ІМТ, редукції індексу PASI 75 у 100 % хворих та індексу PASI при рецидиві захворювання.

Лікування хворих із поширеним вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості і супутнім аліментарним ожирінням I—II ступеня потребує персоніфікованого та комплексного підходу з урахуванням виявлених коморбідностей.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Ярмиш Н.В., Школьник В.В. Ожиріння як пусковий механізм адипоцитокінового каскаду // Медицина транспорту України.— 2012.— № 2.— С. 94–99.
2. Ємченко Я.О. Рівень показників системного запалення у хворих на псоріаз, обтяжений метаболічним синдромом // Дерматол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2018.— Вип. 1 (38).— С. 31–35.
3. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации // Укр. мед. часопис.— 2013.— № 5.— С. 103–108.
4. Камілов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М. и др. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза // Фундаментальные исследования.— 2015.— № 1 (5).— С. 1065–1071.
5. Atkinson R.L. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity // Int. J. Pediatr. Obes.— 2018.— Vol. 3, suppl. 1.— P. 37–43. doi: 10.1080/17477160801896754.
6. Bertheloot D., Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dualfunction alarmins // Cell Mol. Immunol.— 2017.— Vol. 14, N 1.— P. 43–64. doi: 10.1038/cmi.2016.34.
7. Brikos C., O'Neill L.A. Signaling of toll-like receptors // Handb. Exp. Pharmacol.— 2018.— Vol. 183.— P. 21–50. doi: 10.1007/978-3-540-72167-3_2.
8. Clark R.A. Resident memory T-cells in human health and disease // Sci. Transl. Med.— 2015.— Vol. 7, N 269.— P. 269–274. doi: 10.1126/scitranslmed.3010641.
9. Cosmi L., Liotta F., Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin // Int. Arch. Allergy Immunol.— 2014.— Vol. 164, N 3.— P. 171–177. doi: 10.1159/000363502.
10. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid // Dermatologica.— 1978.— Vol. 157, N 4.— P. 238–44. doi: 10.1159/000250839.
11. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review // J. Autoimmun.— 2015.— Vol. 64.— P. 66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
12. Mitsui A., Tada Y., Takahashi T. et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis // Exp. Dermatol.— 2015.— Vol. 3, N 2.— P. 234–239. doi: 10.1111/ced.12670.
13. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults.— Bethesda: National Institutes of Health, 2000, NIH publication 00-4084.
14. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al. Role of the Tolllike receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2017.— Vol. 27.— P. 84–91. doi: 10.1161/01.ATV.0000251608.09329.9a.
15. Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L. et al. Psoriasis — as an autoimmune disease caused by molecular mimicry // Trends Immunol.— 2010.— Vol. 30, N 10.— P. 494–501. doi: 10.1016/j.it.2009.07.008.

Я.А. Ємченко¹, К.Е. Ищейкин¹, И.П. Кайдашев¹, И.Г. Гайдучок²

¹Українська медичинська стоматологічна академія, Полтава

²Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького

Пиоглиазон в лечении больных с коморбидностью псоріатической болезни и алиментарного ожирения

На сегодня доказана несомненная связь между псоріазом и ожирением. Алиментарное ожирение увеличивает выраженность системного воспаления (СВ) у больных псоріазом, осложняя течение дерматоза, обуславливает ухудшение дерматологического индекса качества жизни пациентов и частые обострения псоріаза, что является причиной неэффективности стандартных методов лечения. PPAR-активированные рецепторы выступают объединяющим звеном между липидами и воспалением в том, что липиды стимулируют хроническую форму СВ и являются лигандами, которые активируют PPAR. Таким образом, при выборе лечения больных с данной коморбид-

ностью PPAR γ можно использовать в качестве основной мишени. На сегодня в литературе представлено большое количество результатов проспективных исследований, которые указывают на положительный эффект пиоглитазона (ПГ) на признаки СВ. Механизм действия данного препарата направлен на подавление хронического замедленного СВ с низкой интенсивностью. Противовоспалительный эффект ПГ связан с его активирующим влиянием на ядерные транскрипционные факторы PPAR γ .

Цель работы – определить эффективность использования ПГ в разных дозах в комплексном лечении больных с распространенным вульгарным псориазом и сопутствующим алиментарным ожирением I–II степени.

Материалы и методы. Клинический и иммунологический методы исследования показателей СВ.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования подтвердили эффективность данного метода лечения, что зависело от дозы ПГ и продолжительности терапии. Использование ПГ в комплексном лечении больных с распространенным вульгарным псориазом средней степени тяжести и сопутствующим алиментарным ожирением I–II степени в течение 26 нед способствовало уменьшению выраженности воспаления как на локальном уровне с показателями индекса Psoriatic Area and Severity Index (PASI) и частоты рецидивов псориаза, так и на системном уровне благодаря снижению показателей СВ, а именно уровня интерлейкина-33, интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови.

Выводы. Длительное применение ПГ может быть рекомендовано для персонализированного и комплексного лечения больных с коморбидностью псориатической болезни и алиментарного ожирения I–II степени.

Ключевые слова: псориаз, алиментарное ожирение, системное воспаление.

Ya.O. Yemchenko¹, K.E. Ishcheikin¹, I.P. Kaidashev¹, I.G. Gajduchok²

¹Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

²Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Pioglitazone in treatment of patients with comorbidity of psoriatic disease and alimentary obesity

An indisputable link between psoriasis and obesity has recently been proven. Alimentary obesity exacerbates systemic inflammation in patients with psoriasis, complicating the course of dermatosis, causing deterioration of the dermatological index of quality of life of patients and frequent exacerbation of psoriasis, which leads to ineffectiveness of standard treatments. PPAR-activated receptors are the link between lipids and inflammation because lipids stimulate the chronic form of systemic inflammation and are ligands that activate PPAR. Thus, PPAR can be used as the main target when choosing a treatment for this comorbidity. To date, the literature has accumulated a large number of prospective observations indicating a positive effect of pioglitazone (PG) on systemic inflammation. The mechanism of action of this drug is aimed at suppressing chronic systemic delayed inflammation of low intensity. The anti-inflammatory effect of PG is associated with its activating effect on nuclear transcription factors of PPAR.

Objective – to determine the effectiveness of the inclusion of different doses of pioglitazone in the complex treatment of patients with advanced psoriasis vulgar with concomitant alimentary obesity of I–II degree.

Materials and methods. Clinical and immunological study of systemic inflammation.

Results and discussion. The results of the study showed the effectiveness of this method of treatment, which depended on the dose of PG and the duration of treatment. The use of PG in the complex treatment of patients with vulgar psoriasis of moderate severity with concomitant alimentary obesity of I–II degree for 26 weeks led to a decrease in inflammation both locally, according to the Psoriatic Area and Severity Index, and at the systemic level due to reduction in the level of systemic inflammation, namely the level of interleukin-33, interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in the blood serum.

Conclusions. Long-term use of PG can be recommended for the personalized and comprehensive treatment of patients with comorbidity of psoriasis and alimentary obesity of I–II degree.

Key words: psoriasis, alimentary obesity, systemic inflammation.

Дані про авторів:

Ємченко Яна Олександрівна, к. мед. н., доц., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб

ORCID: 0000-0003-1207-6777

36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

E-mail: yanaumsa@ukr.net

Іщейкін Костянтин Євгенович, д. мед. н., проф., проф. кафедри шкірних та венеричних хвороб

ORCID:0000-0001-7887-0995

E-mail: ishejkink@gmail.com

Кайдашев Ігор Петрович, д. мед. н., проф., проректор з наукової роботи

ORCID:0000-0002-4708-0859

E-mail: kaydashev@gmail.com

Гайдучок Ігор Григорович, к. мед. н.