

К.М. Хобзей^{1,2}, В.М. Білоног²¹Київський медичний університет²Медичний центр «Хобзей Клінік», Київ

Псоріаз та метаболічно-асоційована хвороба печінки. Обґрунтування гепатотропної терапії у комплексній терапії пацієнтів із псоріазом

Псоріаз — це хронічне, рецидивуюче, імунно-опосередковане запальне захворювання шкіри, яке характеризується підвищеним ризиком низки коморбідностей, зокрема таких як метаболічний синдром, цукровий 2 типу, метаболічно-асоційована хвороба печінки (MAFLD). Вплив системного запалення та інсулінорезистентності погіршує стан печінки, а порушення печінки негативно впливає на перебіг псоріатичної хвороби.

У нашому дослідженні ми вивчали вплив додаткового до місцевої терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) застосування стандартного гепатопротектора силімарину та сучасного фітосомального комплексу силібініну в поєднанні з фосфоліпідами сої. Функціональний стан печінки визначався на основі індексу фіброзу печінки (NAFLD Fibrosis Score), а динаміку показників псоріатичного ураження шкіри відстежували з допомогою індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI).

У дослідження було включено 60 пацієнтів, яких розподілено на 3 групи: усі пацієнти застосовували стандартну місцеву монотерапію топічним ГКС (мометазону фураат, препарат «Елоком[®]») протягом 9 тиж. Паралельно пацієнти із другої групи отримували класичний препарат силімарину, а пацієнти третьої групи — сучасний фітосомальний комплекс силібініну в поєднанні з фосфоліпідами сої (препарат «Лесил[®]»).

Результати нашого дослідження продемонстрували, що застосування комплексного препарату силібініну в поєднанні з фосфоліпідами продемонструвало кращу динаміку показників функції печінки в порівнянні зі звичайним препаратом силімарину. Також ми спостерігали найкращі результати регресу псоріатичних висипів за динамікою індексу PASI саме у цій групі.

Отримані результати доводять, що корекція порушень печінки у пацієнтів із псоріазом не тільки позитивно впливатиме на їхній метаболічний фон та стан організму в цілому, але також сприятиме підвищенню ефективності лікування дерматозу.

Ключові слова

Псоріаз, метаболічно-асоційована хвороба печінки, індекс фіброзу печінки, силібінін, фосфоліпіди сої.

Псоріаз — це хронічне, рецидивне, імунноопосередковане запальне захворювання шкіри, що має характерні клінічні прояви у вигляді еритематозно-сквамозного висипу, в основі якого лежить гіперпроліферація епідермісу на тлі порушення імунної регуляції проліферації та диференціації кератиноцитів. Для дерматозу характерна стадійність, а також такі коморбідності, як ураження суглобів (псоріатичний

артрит), метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП).

Систематичний огляд епідеміологічних показників щодо псоріазу в різних країнах світу за 2020 р. показав, що його поширеність варіювала від 0,14 % (95 % ДІ 0,05–0,40 %) у Східній Азії до 1,99 % (від 0,64 до 6,60 %) в Австралії. Цей показник також був високим у Західній Європі

(1,92 %; 1,07–3,46 %), Центральній Європі (1,83 %; 0,62– 5,32 %), Північній Америці (1,50 %; 0,63–3,60 %) і високою – в Латинській Америці (1,10 %; 0,36–2,96 %), рис. 1 [27].

Останніми роками відмічено підвищення захворюваності на псоріаз, а також ріст частоти толерантних до терапії форм дерматозу, що визначає не тільки медичну, а й соціальну значущість проблеми [33]. Ключову роль у розвитку псоріазу відіграють різноманітні імунopatологічні зрушення в організмі хворих. Разом з тим різні імунні та неімунні процеси відбуваються як у патологічно зміненій шкірі, так і в різних органах та системах, завдяки чому в науковій літературі часто вживають термін «псоріатична хвороба», що підкреслює системність та поліорганність псоріазу [35].

У дослідження типу випадок-контроль P. Gi-sondi та співавт. включили 130 пацієнтів із поширеним папуло-бляшковим псоріазом та 260 здорових осіб контрольної групи, відповідних за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ). Частота НАЖДП була значно вищою у пацієнтів із псоріазом, ніж в осіб контрольної групи (47 проти 28 %; $p < 0,0001$). Пацієнти із псоріазом та НАЖДП ($n = 61$) з більшою ймовірністю мали метаболічний синдром і більш високі концентрації С-реактивного білка в сироватці крові та тяжчий перебіг псоріазу (відповідно до індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI) $14,2 \pm 12,6$ проти $9,6 \pm 7,4$; $p < 0,01$), ніж особи тільки з псоріазом ($n = 69$). У підгрупі пацієнтів із псоріазом ($n = 43$) хворі з НАЖДП ($n = 21$) також мали значно вищі рівні інтерлейкіну-6 і більш низькі рівні адипонектину в сироватці крові. Примітно, що за даними багатовимірного ретроспективного аналізу НАЖДП була пов'язана з більш високим показником PASI незалежно від віку, статі, індексу маси тіла, тривалості псоріазу та вживання алкоголю [16].

У 2002 р. в звіті Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) на підставі даних єдиної тематичної конференції було заявлено, що термін «НАЖДП» викликає досить багато запитань, тому було запропоновано альтернативну номенклатуру – «метаболічний стеатогепатит». Завданнями міжнародного консорціуму групи експертів були інтеграція сучасних уявлень про гетерогенність стану пацієнтів, що позначається аббревіатурою НАЖДП, і створення нової дефініції, яка буде більш точно відображати патогенез і допоможе в стратифікації пацієнтів для подальшого ведення [26].

Експерти дійшли єдиного висновку, що аббревіатура НАЖДП вже не відображає суті цього



Рис. 1. Поширеність діагностованого лікарем псоріазу (%) в країнах світу серед дорослих (27)

захворювання [22]. Як більш підходящий і всеосяжний, що інтегрує метаболічні зміни, асоційовані з жировою хворобою печінки, запропоновано термін «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» [2].

У 2020 р. міжнародна консенсусна група експертів після застосування розробленого методу Delphi дійшла консенсусу щодо того, щоб замінити термін «неалкогольна жирова дистрофія печінки» (Non-alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) на «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD) [13]. Хронологія основних пропозицій щодо перегляду номенклатури жирової хвороби печінки схематично зображена на рис. 2.

Експерти запропонували нове практичне і клінічно обґрунтоване визначення МАЖХП (MAFLD), яке включає чіткі та суттєві критерії діагнозу, засновані на виявленні стеатозу за допомогою одного із методів (візуалізація, біомаркери крові або дані гістологічного дослідження) за наявності одного з трьох критеріїв: надмірна маса тіла або ожиріння, наявність цукрового діабету 2-го типу та метаболічні відхилення [24].

У Сполучених Штатах Америки і в країнах Європи неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині посідає перше місце серед найпоширеніших хронічних захворювань печінки, уражаючи 17–46 % загальної світової популяції і найчастіше зумовлює хронічне безсимптомне підвищення активності печінкових ферментів [34].

НАЖХП включає два різних за патоморфологічними ознаками та прогнозом стани: неалкогольний стеатоз печінки (non-alcoholic fatty liver – NAFL) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який по суті є активною формою НАЖХП. Виокремлюють такі форми НАСГ: ранній НАСГ, коли фіброз відсутній або м'який (F0–F1), фіброз печінки (F2–F3), цироз (F4) і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [14].

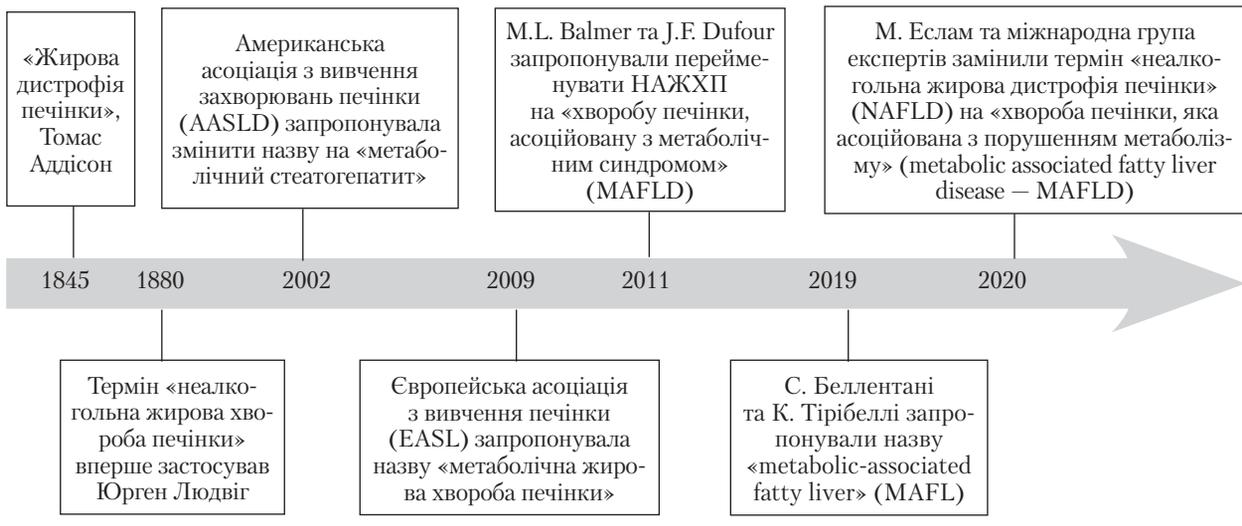


Рис. 2. Хронологія основних пропозицій щодо перегляду номенклатури жирової хвороби печінки (15)

Останніми роками запропоновано низку неінвазивних клініко-лабораторних тестів для виявлення стеатозу печінки. Фіброз — найважливіший прогностичний фактор НАЖХП, оскільки корелює зі смертністю, спричиненою захворюванням печінки [25]. Саме тому в науковій спільноті світу багато уваги приділяють вивченню неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки з використанням як клініко-лабораторних, так і інструментальних методів досліджень. Для використання в рутинній практиці запропоновано кілька індексів для кількісної оцінки фіброзу в пацієнтів із НАЖХП, заснованих на простих клінічних і лабораторних показниках. Результати дослідження, проведеного 2010 р., показали, що з використанням найпростішого із цих маркерів — співвідношення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ) < 0,8 для виключення вираженого фіброзу печінки — можна було уникнути біопсії печінки у 69 % пацієнтів, а 93 % випадків були правильно класифіковані [9].

На підставі результатів клінічних, біохімічних та візуалізаційних методів дослідження неможливо достеменно розрізнити НАСГ від стеатозу печінки. За таких умов корисними є біомаркери. Поєднання еластографії та сироваткових біомаркерів більш інформативне для оцінювання наявності та вираженості фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, ніж застосування цих методів окремо [28].

Згідно з рекомендаціями EASL-EASD-EASO (B2) в разі, якщо методи візуалізації діагностики недоступні, можна використовувати індекси предикативної діагностики стеатозу, засновані на лабораторних показниках [24]. Нещодавно був розроблений простий неінвазивний інструмент

для оцінки фіброзу печінки — NAFLD Fibrosis Score (індекс фіброзу печінки). Ця нова система оцінки фіброзу НАЖХП (NAFLD) є сукупною оцінкою віку, гіперглікемії, індексу маси тіла, кількості тромбоцитів, рівня альбуміну, співвідношення АСТ/АЛТ та дає можливість самостійно виявляти пацієнтів з НАЖХП із вираженим фіброзом і без такого за первинного діагнозу НАЖХП [28]. Відповідно до даних щодо поширеності НАЖХП у різних вікових групах частота захворювань зростає до 50 років і досягає піку в період 50–59 років. Найбільш поширеними факторами ризику НАЖХП є дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та інсулінорезистентність [24].

Якщо говорити в цілому про патологію печінки, то необхідно розуміти, що будь-яке погіршення її функціональної ефективності негативно позначається на стані інших органів та систем, і навпаки, багато захворювань органів та систем так чи інакше відображаються на функціональному стані печінки. З огляду на тісний зв'язок метаболічного синдрому як із псоріазом [17, 31], так і з НАЖХП не дивно, що ці два захворювання можуть співіснувати у однієї тієї самої людини [20].

До основних синдромів пошкодження гепатобілярної системи при псоріазі відносять: цитоліз, холестаза, гепатоклітинну недостатність, а також імунні порушення. Для цитолітичного синдрому характерними є порушення цілісності мембран гепатоцитів, виділення внутрішньоклітинного вмісту в міжклітинний простір та кров, а також підвищення активності печінкових індикаторних ферментів. Синдром холестази опосередкований порушенням цитоскелета гепатоцитів, зникненням мікроворсинок на апікальній частині гепатоцита, зниженням скоротливості каналікуляр-

ної мембрани, зворотним током жовчі в синусоїди, підвищенням активності лужної фосфатази, фосфоліпідів та жовчних кислот, гіперхолестеринемією, гіпербілірубінемією [7].

З огляду на те, що системне запалення, яке виникає при псоріазі, супроводжується посиленим виділенням прозапальних цитокінів (зокрема IL-6, IL-17, TNF- α), які локально надмірно продукуються лімфоцитами та кератиноцитами в ураженій шкірі хворих на псоріаз і можуть спричиняти розвиток системної інсулінорезистентності, у пацієнтів із псоріазом та інсулінорезистентністю існує додатковий чинник підвищеного ризику розвитку НАЖХП [29]. Безсумнівно, розширена та запалена дисфункціональна висцеральна жирова тканина відіграє ключову роль у розвитку інсулінорезистентності, хронічного запалення та НАЖХП, ймовірно, завдяки секретії багатьох факторів, таких як збільшення вивільнення неетерифікованих жирних кислот, підвищення виробництва гормонів та прозапальних адипоцитокінів (включно з TNF- α , IL-6, лептином, вісфатином та резистинном), а також зниження вироблення адипонектину [10, 18, 21, 30].

На сьогодні накопичені дані свідчать, що НАЖХП і, зокрема, її некрозапальна та прогресивна форми можуть поглиблювати інсулінорезистентність, пропорційно індукуючи атерогенну дисліпідемію та вивільняючи безліч прозапальних, прокоагулянтних та прооксидантних медіаторів (наприклад, С-реактивний білок, ІЛ-6, фібриноген, інгібітор активатора плазміногена-1, трансформуючий фактор росту- β), які відіграють важливу роль у патофізіології псоріазу, індукуючи запальний процес в шкірі та призводячи до збільшення проліферації кератиноцитів, посилення сполучення та активації різних молекул судинної адгезії [11, 32]. Отже, такий різноманітний та різноплановий спектр гепатоцелюлярної патології при псоріазі визначає вибір лікарських засобів, які повинні мати широкий спектр ефективності та бути безпечними щодо впливу на клітини печінки. Критеріями ефективності препаратів цієї групи є зниження клініко-біохімічної активності та інтенсивності запальних змін печінкової тканини та холестазу і зменшення вираженості процесів фіброгенезу [19].

Одним з найпоширеніших лікарських засобів, який підвищує функціональну здатність клітин печінки, зв'язує вільні радикали, пригнічує перекисне окиснення ліпідів та попереджає передчасне руйнування мембран гепатоцитів, є силімарин. Силімарин — це складна система, що складається з чотирьох ізомерів: флаволігнану силібіну, ізосилібіну, силідіаніну, силікрістину (рис. 3) [12].

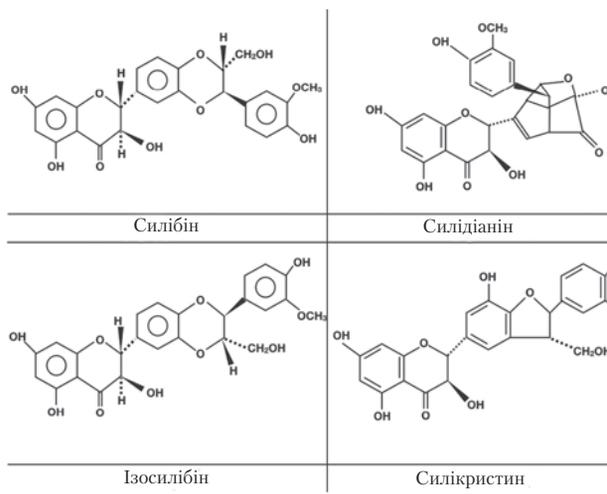


Рис. 3. Структура силімарину (12)

Комплекс флавоноїдів метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною та сірчаною кислотами, не впливаючи на мікросомальну систему окиснення, тому сумісне використання з іншими лікарськими засобами не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів. Механізм гепатопротекторної дії силімарину зумовлений мембраностабілізуючим ефектом. Так, наприклад, у разі пошкодження клітин печінки відбувається вивільнення вільних радикалів, що порушують мітохондрії гепатоцитів. Порушення процесів окисного фосфорилування в мітохондріях супроводжується розвитком енергетичного дефіциту та апоптозом клітин. Надлишок продуктів перекисного окиснення відіграє важливу роль у фіброгенезі, активуючи зірчасті клітини печінки та посилюючи продукцію неклітинного матриксу. Силімарин має фенольну структуру, завдяки чому взаємодіє з активними формами кисню та вільними радикалами в печінці, конвертуючи їх в менш агресивні форми. Крім того, він стимулює продукцію глутатіонредуктази та супероксиддисмутази, які попереджують деградацію гепатоцитів. Протизапальна дія силімарину реалізується за рахунок зменшення пригнічення ключового регулятора запалення ядерного фактора NF- κ B, синтезу прозапального лейкотрієна В4 у купферових клітинах, пригнічення механізму міграції нейтрофілів та синтезу простагландинів, зменшення проникної здатності мембран і зниження рівня печінкових трансфераз [4, 8].

Силімарин стимулює активність ферменту колагенази, яка розщеплює компоненти сполучної тканини, знижуючи нагромадження колагену. Силімарин *in vitro* блокує проліферацію купферових клітин, знижує виділення трансформованого фактора росту β і продукцію цитоксичних лімфоцитів CD8⁺ та γ -глобулінів [1, 6].

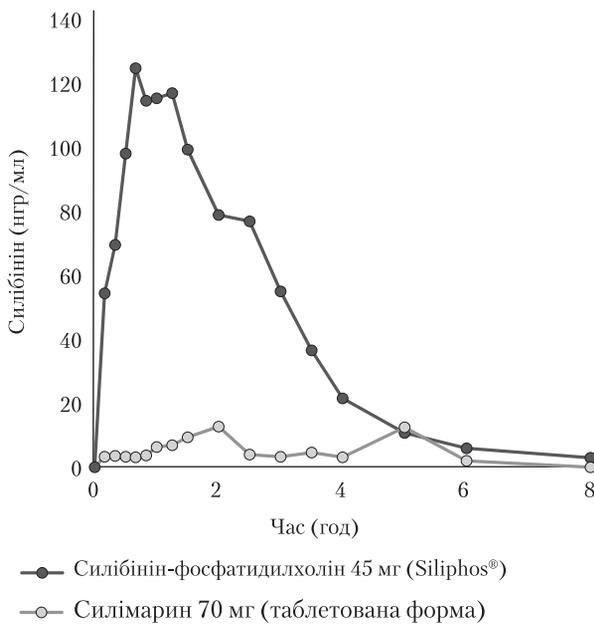


Рис. 4. Порівняння біодоступності силібінін-фосфатидилхолінового комплексу та звичайних форм силімарину (23)

Середні концентрації силібініну у плазмі 23 добровольців після перорального прийому 45 мг силібінін-фосфатидилхолінового комплексу у м'яких желатинових капсулах маслянистого середовища або 70 мг звичайних таблеток силімарину. Пікові концентрації силібініну у плазмі становили 207,1 нг/л для силібінін-фосфатидилхолінового комплексу та 12,6 нг/л для таблеток силімарину. Усі фармакокінетичні параметри суттєво відрізнялися між препаратами ($p < 0,0001$).

Клітинні мембрани гепатоцитів, як й інших клітин організму, мають типову будову і в середньому на 2/3 складаються з фосфоліпідів. Крім структурної функції, фосфоліпіди беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділу та диференціювання клітини, стимулюють активність різних ферментних систем, відновлюють структуру та функції клітинної мембрани і забезпечують гальмування процесу деструкції клітин, відновлюють літичність мембран гепатоцитів, тому їхнє використання при захворюваннях печінки є патогенетично обґрунтованим [3].

Сучасні тенденції у фармакології в сфері гепатології реалізуються у розробці комплексних препаратів, які містять у своєму складі кілька гепатопротекторних компонентів (рослинний та фосфоліпідний), вміщені у фітосоми. Ці структури значно покращують біодоступність препарату, підвищуючи його всмоктуваність та діючи більш націлено саме на гепатоцити. Представником цієї групи є препарат «Лесил®»/Lesil® — запатентований дериват розторопші (*Silybum marianum*) Siliphos®, до складу якого входить силібінін у поєднанні з фосфоліпідами сої [3].

Особливістю препарату є те, що його активні компоненти створюють інноваційні структури

для доставки рослинних компонентів у таргетні органи — фітосоми. У цих структурах водорозчинні рослинні компоненти вступають в реакцію з фосфоліпідами; після досягнення рівноваги між гідрофільними і гідрофобними радикалами збільшується здатність до подолання ліпідного шару клітинних мембран і розчинення у рідині травного тракту [3].

Особливий інтерес становлять фітосоми із флавоноїдами завдяки широкому спектру фармакологічної активності цих з'єднань. У фітосомі активна речовина долає епітеліальний бар'єр і запобігає руйнуванню фітокомпонентів під дією травних ферментів і кишкових бактерій. Це сприяє поліпшенню терапевтичної ефективності, а дози, які необхідні для досягнення бажаного ефекту, можуть бути зниженими [5].

Висока біодоступність препарату «Лесил®» доведена в проспективному, збалансованому, сліпому, однодозовому, двосторонньому перехресному дослідженні. Пікова концентрація силібініну в плазмі крові досягається вже в перші години прийому силібінін-фосфатидилхолінового комплексу. Біодоступність силібінін-фосфатидилхолінового комплексу в м'яких гелевих капсулах із маслянистим середовищем у 9,6 разу вища за таку стандартних таблетованих форм силімарину (рис. 4) [23].

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених вивченню впливу гепатопротекторів на різні механізми патогенезу гепатопатій при псоріазі, дані про всебічну клінічну та лабораторну оцінку впливу цих препаратів на псоріатичний процес неоднозначні. Встановлення доцільності застосування гепатопротекторів при псоріазі є предметом наукових дискусій, а вибір і схеми застосування конкретного препарату, а також критерії оцінювання його впливу на лікувальний процес можуть викликати певні труднощі [8].

Мета роботи — порівняти ефективність стандартної монотерапії псоріазу топічним глюкокортикостероїдом (ГКС) (мометазону фураат 0,1% — «Елоком®») та комбінованим застосуванням зі стандартним препаратом силімарину і комплексним фітосомальним гепатопротектором (препарат силібініну в поєднанні з фосфоліпідами сої (Siliphos®) — «Лесил®»).

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 60 пацієнтів (33 чоловіків та 27 жінок) з діагнозом «Псоріаз середньотяжкий поширений папуло-бляшковий у фазі прогресування». Вік пацієнтів варіював від 29 до 61 року; тривалість захворювання становила від 1,5 року до 15 років. Тривалість останнього рецидиву в 5 пацієнтів не перевищувала 2 міс, у

2 — становила 2 міс, у 15 — була не більше 3 міс. У всіх хворих патологічний процес був у фазі прогресування. Обстежених розділили на три клінічні групи за основними аналогічними параметрами (вік, стать, клінічні показники) і призначали:

- 20 пацієнтам першої групи — монотерапію препаратом «Елоком®» крем (мометазону фуоат 0,1 % крем) один раз на день тонким шаром протягом 9 тиж;
- 20 пацієнтам другої групи — комбіновану терапію препаратом «Елоком®» крем один раз на день та по 2 капсули силімарину в дозі 90 мг на день упродовж 9 тиж;
- 20 пацієнтам третьої групи — комбіновану терапію препаратом «Елоком®» крем один раз на день та по 2 капсули «Лесил®» на день протягом 9 тиж.

Критерії включення в дослідження: наявність встановленого діагнозу псоріазу із середньотяжким/тяжким перебігом; фаза прогресування дерматозу; підписана пацієнтом інформована згода на участь у дослідженні; вік старше 18 років.

Критерії виключення: системна/внутрішньовогнищева терапія ГКС (менше 3 міс до моменту включення); місцева терапія ГКС (менше 1 міс до моменту включення); терапія гепатопротекторами за 2 міс до включення у дослідження; наявність протипоказань до застосування досліджуваних препаратів; період вагітності і годування груддю; індивідуальна непереносність препаратів у анамнезі; вік до 18 років.

Усім пацієнтам після включення в дослідження та через 9 тиж проведено такі дослідження з визначенням рівня: АЛТ, АСТ, альбуміну, тромбоцитів, холестерину.

Також вимірювали масу тіла, зріст, розраховували ІМТ та індекс фіброзу печінки NAFLD (fibrosis score). Для об'єктивізації оцінки тяжкості перебігу псоріазу визначали індекс площі та тяжкості псоріазу (Psoriatic Area and Severity Index — PASI) за загальноприйнятою формулою, де враховували площу ураження шкіри та інтенсивність основних клінічних проявів, таких як еритема, інфільтрація та лущення. Також враховували терміни початку ремісії.

Мінімальне значення PASI становить 0, максимальне — 72. Псоріаз вважають легким, якщо значення PASI становить менше 10, відповідно критерієм середньтяжкого/тяжкого псоріазу є показник PASI понад 10.

Зниження PASI на 75 % і більше вважають значним клінічним, на 50—75 % — помірним, до 50 % — незначним поліпшенням.

Для оцінки стану печінки використовували Індекс фіброзу NAFLD, що дає змогу виявити виражений фіброз печінки ($\geq F3$). Його з упев-

неністю можна застосовувати для стратифікації ризику виникнення серйозного захворювання. Формула для розрахунку:

$$\text{NAFLD} = -1,675 + 0,037 \cdot \text{вік (роки)} + 0,094 \times \text{ІМТ (кг/м}^2) + 1,13 \cdot \text{порушена толерантність до глюкози або ЦД (так = 1, ні = 0)} + 0,99 \cdot \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \cdot \text{тромбоцити (10}^9/\text{л)} - 0,66 \cdot \text{альбумін (г/дл)}.$$

Показник $< -1,455$ із 90 % чутливістю і 60 % специфічністю виключає виражений фіброз (F0—F2), а показник $> 0,676$ із 67 % чутливістю і 97 % специфічністю вказує на наявність вираженого фіброзу (F3—F4).

Динамічну ефективність проведеної терапії оцінювали об'єктивно під час огляду та за допомогою фотофіксації на апараті FotoFinder Medicam 1000 кожних 3 тиж.

Після підписання інформованої згоди та успішного закінчення процедур скринінгу з метою мінімізації суб'єктивності і систематичних помилок учасників дослідження випадково рандомізували в одну з трьох груп. Аналіз показників проводили за допомогою статистичного програмного пакета MedCalc software версії 19.3.

Показники аналізували після перевірки розподілу рядів на нормальність за допомогою тесту Колмогорова—Смирнова, порівняння середніх двох незалежних вибірок — за критерієм Стьюдента. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень ($M \pm$) та середньоквадратичних відхилень (SD).

Результати та обговорення

У групи досліджень ми включили майже рівну (33 : 27) кількість чоловіків та жінок (статистично незначуще) віком від 29 до 60 років. Згідно з показниками ІМТ до лікування у всіх трьох групах 40 % пацієнтів мали нормальну масу тіла (ІМТ 18,5—25 кг/м²), 40 % — надмірну (ІМТ 26—30 кг/м²) та 20 % — ожиріння I ступеня (ІМТ 31—35 кг/м²). Ожиріння II і III ступеня в жодній з груп не спостерігали.

Згідно з ІМТ серед пацієнтів другої групи після лікування 40 % мали нормальну масу тіла, 45 % — надмірну та 15 % — ожиріння I ступеня. В третій групі показники були статистично кращими: 45, 35 та 20 % відповідно. Певне зменшення маси тіла та відповідно зниження ІМТ у пацієнтів другої та третьої груп під час дослідження скоріш за все має комплексний характер і не може бути пов'язаним виключно з проведенням у них гепатотропної терапії. Вірогідно, певною мірою зменшення маси тіла можна пов'язати з корекцією харчування пацієнтами на тлі повернення уваги до проблем зі здоров'ям після включення у дослідження та дообстеження.

Показники загального холестерину та альбуміну до та після лікування залишалися практично незмінними в першій групі. Так, середнє значення холестерину до лікування становило $(5,2 \pm 0,56)$ ммоль/л, після лікування — $(5,24 \pm 0,60)$ ммоль/л. У другій та третій групах показник холестерину знизився. Так, у другій групі до лікування він становив $(5,43 \pm 0,44)$ ммоль/л, після лікування — $(4,78 \pm 0,42)$ ммоль/л. У третій групі показник знизився з $(5,25 \pm 0,70)$ до $(4,3 \pm 0,76)$ ммоль/л.

Біохімічне дослідження крові до лікування показало підвищення рівня печінкових ферментів АСТ та АЛТ: АСТ становила $(49,25 \pm 4,53)$ МО/л у першій групі, $(48,4 \pm 5,3)$ МО/л — у другій, $(40,5 \pm 6,04)$ МО/л — у третій за норми ≤ 37 МО/л; АЛТ — $(40,6 \pm 4,5)$ МО/л — у першій групі, $(43,5 \pm 6,9)$ МО/л — у другій, $(44,5 \pm 6,9)$ МО/л — у третій за норми ≤ 41 МО/л.

У процесі дослідження ми встановили, що у пацієнтів першої групи показники печінкових ферментів дещо знизились: АСТ — до $(45,2 \pm 5,8)$ МО/л (-8%), АЛТ — до $(32,9 \pm 1,4)$ МО/л (-20%). У другій групі рівень АСТ знизився на 8 МО/л (-16%) — до $(40,5 \pm 6,04)$ МО/л, а АЛТ — до $(34,5 \pm 6,9)$ МО/л (-20%) та досяг нормальних значень. У третій групі, яка використовувала комбінований препарат «Лесил[®]», рівень АСТ знизився в середньому на 25% і досяг $(30,5 \pm 5,1)$ МО/л (рис. 5), а АЛТ — до $(27,0 \pm 4,5)$ МО/л (-39%).

Показник фіброзу NAFLD до лікування у 30% пацієнтів першої групи був вищим за $-1,455$, але нижчим за $0,676$, що означає так звану сіру зону, тобто ймовірність фіброзу печінки має середнє значення (F0–F2 NAFLD score). У 70% пацієнтів індекс був нижчим за $-1,455$, що вказує на відсутність фіброзу печінки, середній показник у першій групі до лікування становив $-1,637 \pm 0,38$.

У 40% пацієнтів другої групи показник NAFLD був вище $-1,455$, але нижче $0,676$, тобто ймовірність фіброзу печінки мала середні значення (F0–F2 NAFLD score), у 60% обстежених індекс був нижчим за $-1,455$, що вказує на відсутність фіброзу печінки. Середній показник у другій групі до лікування становив $-1,529 \pm 0,53$.

У 25% пацієнтів третьої групи показник NAFLD був вище $-1,455$, але нижче $0,676$, тобто ймовірність фіброзу печінки мала середні значення (F0–F2 NAFLD score), у 75% — індекс був нижчим за $-1,455$, що вказує на відсутність фіброзу. Середній показник у третій групі до лікування становив $-1,836 \pm 0,48$.

Через 9 тиж лікування індекс NAFLD статистично значуще знизився в третій групі, що є предиктором прямого зв'язку впливу комбінованого препарату фітосомального комплексу силібініну

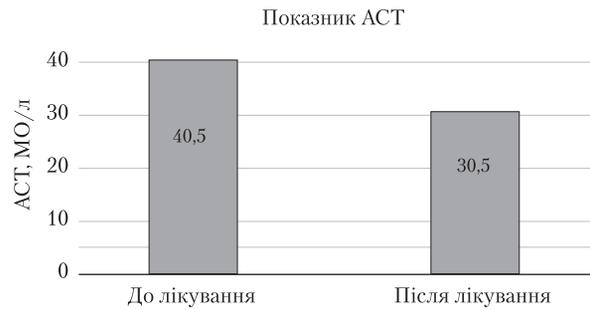


Рис. 5. Динаміка показника АСТ до та після лікування (9 тиж) препаратами «Елоком[®]» та «Лесил[®]»

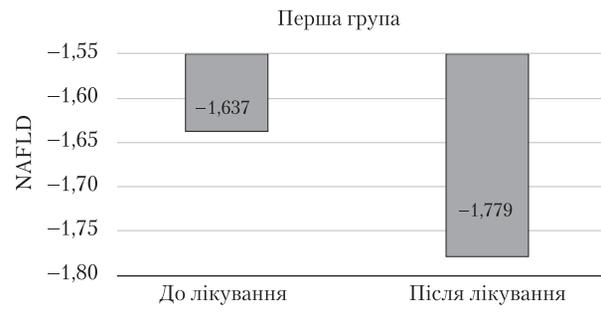


Рис. 6. Візуалізація показника NAFLD до та після лікування препаратом «Елоком[®]»

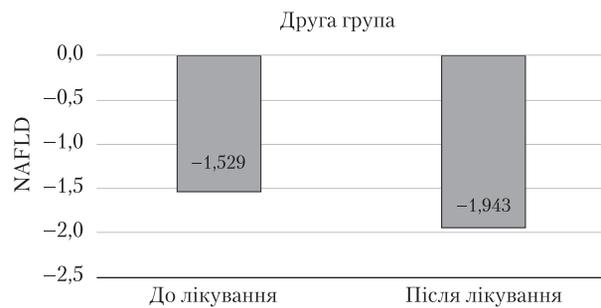


Рис. 7. Візуалізація показника NAFLD до та після лікування препаратами «Елоком[®]» та силімарин капсули

з фосфоліпідами «Лесил[®]» на показники діяльності печінки. Так, у першій групі, яка використовувала тільки місцеву терапію, показник фіброзу мало змінився: у 20% пацієнтів були середні значення ймовірності фіброзу печінки, а у 80% — ймовірність фіброзу печінки була відсутня. Середній показник становив $-1,779 \pm 0,35$ (рис. 6).

У другій групі цей показник знизився статистично значуще і становив $-1,943 \pm 0,70$ (F0) (рис. 7), у третій — мав статистично значущу динаміку і став найнижчим: $-2,101 \pm 0,57$ (F0) (рис. 8).

Ці результати свідчать про те, що у хворих на псоріаз із супутнім ураженням печінки важли-

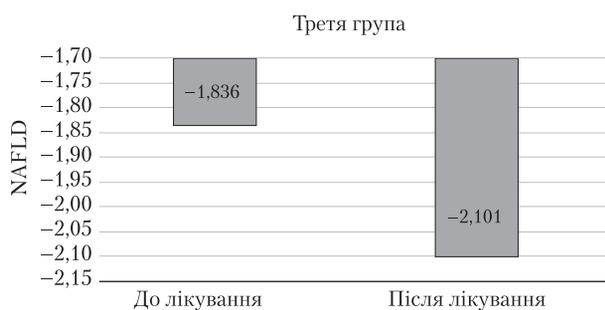


Рис. 8. Візуалізація показника NAFLD до та після лікування препаратами «Елоком®» та «Лесил®» капсули

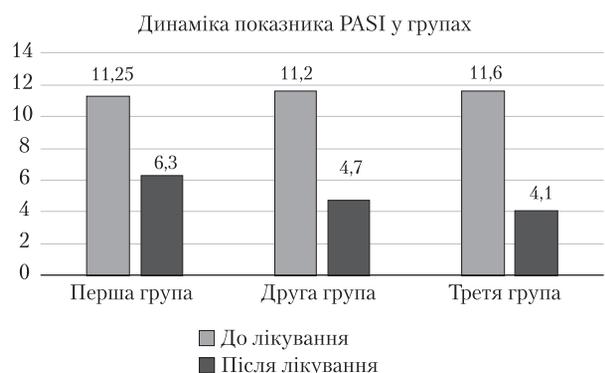


Рис. 9. Візуалізація показника PASI до та після лікування препаратами «Елоком®», «Елоком®» плюс силімарин та «Елоком®» плюс «Лесил®» капсули

Примітка. Різниця між показниками до і після лікування в кожній групі є значущою (p < 0,05).

вим є включення гепатотропної терапії до комплексу лікування, оскільки завдяки його дії ми спостерігали поліпшення предикторних показників ураження печінки (індекс NAFLD), а також зниження рівня холестерину.

У всіх трьох групах показник PASI до лікування становив $11,25 \pm 1,41$ у першій, $11,2 \pm 1,4$ – у другій, $11,6 \pm 1,34$ – у третій, що вказує на поширеність та середню тяжкість псоріатичного процесу. На 9-му тижні лікування у всіх трьох групах виявлено позитивну динаміку відповіді на лікування з боку шкіри. У першій групі він становив $6,3 \pm 1,25$ (знизився на 44 %), але в інших був статистично нижчим: у другій – $4,7 \pm 1,16$ (знизився на 58 %), у третій – $4,1 \pm 0,93$ (знизився на 64 %) (рис. 9).

Поліпшення показників ураження шкіри під час місцевої терапії кремом мометазону фуруату є очікуваним навіть за досить поширеного псоріазу. Ми спостерігали кращу динаміку показника PASI у другій і третій групах, що, ймовірно, пов'язано із додатковим проведенням гепатотропної терапії. Найбільшою мірою зниження значення PASI відзначено в третій групі, де застосовували препарат фітосомального силібініну («Лесил®») у поєднанні з фосфоліпідами, по аналогії з кращою позитивною динамікою печінкових показників, що додатково підкреслює важливість його застосування (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Клініко-біологічна характеристика пацієнтів трьох груп до лікування (0-й день)

Показник	Перша група (M ± SD)	Друга група (M ± SD)	Третя група (M ± SD)
Середній вік, року	53,4 ± 5,9	50 ± 6,8	51,2 ± 8,09
Стать, чол./жін.	11/9	10/10	12/8
ІМТ, кг/м ²	27,9 ± 4,15	27,45 ± 3,99	28,45 ± 4,25
Нормальна маса тіла (n)	8	8	8
Надлишкова маса тіла (n)	8	8	8
Ожиріння I ступеня (n)	4	4	4
Ожиріння II ступеня (n)	0	0	0
Ожиріння III ступеня (n)	0	0	0
Рівень загального холестерину, ммоль/л	5,27 ± 0,56	5,43 ± 0,44	5,25 ± 0,70
Вміст АСТ, МО/л	49,25 ± 4,53	48,4 ± 5,3	40,5 ± 6,04
Вміст АЛТ, МО/л	40,6 ± 4,5	43,5 ± 6,9	44,5 ± 6,9
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	255,1 ± 10,8	254 ± 27,3	255,6 ± 27,2
Індекс NAFLD (fibrosis score)	-1,637 ± 0,38	-1,529 ± 0,53	-1,836 ± 0,48
PASI	11,25 ± 1,41	11,2 ± 1,4	11,6 ± 1,34
Рівень альбуміну, г/л	37,2 ± 1,57	36,3 ± 3,7	39,1 ± 2,6

Таблиця 2. Клініко-біологічна характеристика пацієнтів трьох груп після лікування (9-й тиждень)

Показник	Перша група (M ± SD)	Друга група (M ± SD)	Третя група (M ± SD)
Середній вік, року	53,4 ± 5,9	50 ± 6,8	51,2 ± 8,09
Стать, чол./жін.	11/9	10/10	12/8
ІМТ, кг/м ²	27,8 ± 3,98	27,25 ± 3,9	28,25 ± 4,06
Нормальна маса тіла (n)	8	8	9
Надлишкова маса тіла (n)	8	9	7
Ожиріння I ступеня (n)	4	3	4
Ожиріння II ступеня (n)	0	0	0
Ожиріння III ступеня (n)	0	0	0
Рівень загального холестерину, ммоль/л	5,24 ± 0,60	4,78 ± 0,42**	4,3 ± 0,76
Вміст АСТ, МО/л	45,2 ± 5,8**	40,5 ± 6,04*	30,5 ± 5,1*
Вміст АЛТ, МО/л	32,9 ± 1,4**	34,5 ± 6,9*	27,0 ± 4,5*
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	260 ± 11,1	255,6 ± 27,2	268,6 ± 19,4
Індекс NAFLD (fibrosis score)	-1,779 ± 0,35**	-1,943 ± 0,70**	-2,101 ± 0,57*
PASI	6,3 ± 1,25*	4,7 ± 1,16*	4,1 ± 0,93*
Рівень альбуміну, г/л	37,7 ± 2,1	38,3 ± 3,5	41,7 ± 2,3

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01.

Висновки

Результати нашого дослідження демонструють важливість моніторингу пацієнтів із псоріазом з метою виявлення ураження печінки та метаболічних порушень, а також необхідність їхньої корекції паралельно із лікуванням шкірних проявів дерматозу. Враховуючи хронічну природу псоріазу, його тісний патогенетичний зв'язок і клінічне поєднання із метаболічним синдромом та метаболізм-асоційованою хворобою печінки, важливим аспектом менеджменту псоріазу в пацієнтів із такими супутніми порушеннями є скринінг з метою виявлення ранніх проявів цих станів та відповідно їхньої корекцію.

Застосування комплексного препарату фітосомального силібініну («Лесил®») у поєднанні з фосфоліпідами додатково до стандартної місцевої терапії псоріазу продемонструвало кращу динаміку показників функції печінки порівняно з такою за використання звичайного препарату силімарину. Результати регресу псоріатичних висипів за динамікою PASI теж були найкращими саме у цій групі (p < 0,05).

Корекція порушень печінки у пацієнтів із псоріазом не тільки позитивно впливає на їхній метаболічний фон та стан організму в цілому, а й сприяє підвищенню ефективності лікування дерматозу.

Список літератури

1. Бутов ЮС, Архипенко АА, Суколина ОГ и др. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма при псориазе. Рос журн кожных и венерических болезней. 2005;3:4-28.
2. Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Бордин ДС. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(24):54-63.
3. Голчук ЕН. Терапевтическая поддержка гепатобилиарной системы в практике акушера-гинеколога. Здоров'я жінки. 2017;10(126):79-82. doi: 10.15574/HW.2017.126.79.
4. Дюдюн АД и др. Комплексное лечение больных псориазом с применением препарата «Карсил® Форте». Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2009;1-2(12):245-250. https://repo.dma.dp.ua/2047/1/30_Dyudyun_45.pdf.
5. Жилкина ВЮ. Фитосомы — инновационная технология доставки растительных компонентов. Успехи современного естествознания. 2015;11(1):31-34.
6. Загртдинова РМ, Филимонов МА, Трусков ВВ и др. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции. Вестн дерматол и венерол. 2006;3:14-16.
7. Милов ВЕ, Дмитрикова ТЛ, Мартынюк ГВ и др. Эффективность гепатопротекторов в комплексной тера-

- пии больных псориазом. Вестн. современной клинической медицины. 2018;11(4):51-57. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-gepatoprotektorov-v-kompleksnoy-terapii-bolnyh-psoriazom/viewer>.
8. Сизон ОО, Туркевич ОЮ. Застосування нових гепатопротекторів для корекції порушення обмінних процесів у комплексній терапії хворих на псориаз. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2008;1:21-26.
 9. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2013;34(3):117-130. PMID: 24353357 PMCID: PMC3866949.
 10. Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: Implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jun;34(6):1155-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303034.
 11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62:S47-S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
 12. Dorjay K, Arif T, Adil M. Silymarin: An interesting modality in dermatological therapeutics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(2):238-243. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_746_16.
 13. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):590-593. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.064.
 14. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PMID: 27062661.
 15. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming «NAFLD» to «MAFLD». *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254-1261. doi: 10.1111/liv.14478.
 16. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758-64. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020. PMID: 19560226.
 17. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):68-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x.
 18. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16:448-457. doi: 10.1038/ni.3153.
 19. Kuzina ZA, Solovyova GO, Korplyakova NI, Burmenskaia ES. Assessment of the effectiveness of multicomponent hepatoprotector in combination treatment for psoriasis.— *Clin Dermatol & Venereol*. 2016;1.
 20. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, et al; Non-alcoholic fatty liver disease Study Group. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015 Dec;47(12):997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
 21. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: The role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;6(4):236-47. doi: 10.1038/nrgastro.2009.33.
 22. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis*. 2005;23(1):72-82. doi: 10.1159/000084728.
 23. Méndez -Sánchez N, Dibildox-Martinez M, Sosa-Noguera J, et al. Superior silybin bioavailability of silybin—phosphatidylcholine complex in oily-medium soft-gel capsules versus conventional silymarin tablets in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 11;20(1):5. doi: 10.1186/s40360-018-0280-8.
 24. Méndez-Sánchez N, Díaz-Orozco LE. Editorial: International Consensus Recommendations to Replace the Terminology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Med Sci Monit*. 2021 Jul 12;27:e933860. doi: 10.12659/MSM.933860.
 25. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(11):607-618. doi: 10.1155/2014/757929.
 26. Neuschwander-Tetri C. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1202-19. doi: 10.1053/jhep.2003.50193.
 27. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
 28. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015 May;35(5):1566-73. doi: 10.1111/liv.12584.
 29. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Investig*. 2006 Jul;116(7):1793-801. doi: 10.1172/JCI29069.
 30. Shulmann GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131-1141. doi: 10.1056/NEJMr1011035.
 31. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006 Dec;298(7):321-8. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.
 32. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:144-152. doi: 10.1038/nrendo.2012.258.
 33. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136-9. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09102.x.
 34. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
 35. Yan D, Gudjonsson JE, Le S, et al. New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine. *J Invest Dermatol*. 2021 Sep;141(9):2112-2122.e3.

K.M. Khobzei^{1,2}, V.M. Bilonoh²

¹ Kyiv Medical University

² Medical center «Hobzei Clinic», Kyiv

Psoriasis and metabolically associated liver disease. Justification of hepatotropic therapy in complex therapy of patients with psoriasis

Psoriasis is a chronic, relapsing, immune-mediated inflammatory skin disease characterized by an increased risk of several comorbidities, including metabolic syndrome, type 2 diabetes, and metabolic-associated liver disease (MAFLD). The effect of systemic inflammation and insulin resistance worsens the condition of the liver, and liver disorders negatively affect the course of psoriatic disease.

In our research, we studied the effect of additional use of the standard hepatoprotector silymarin and the modern phytosomal complex silibinin in combination with soy phospholipids to local GCS therapy. The functional state of the liver was determined based on the liver fibrosis index (NAFLD Fibrosis Score), and the dynamics of psoriatic skin lesions was monitored using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

The study included 60 patients who were divided into 3 groups: all patients used standard local monotherapy with a topical GCS (mometasone furoate, «Elokom®» drug) for 9 weeks. At the same time, patients of the second group received the classical silymarin drug, and patients from the third group received a modern phytosomal silibinin complex in combination with soy phospholipids («Lesyl®» drug).

The results of our study showed that the use of a complex preparation of silibinin in combination with phospholipids demonstrated better dynamics of liver function indicators compared to the usual preparation of silymarin. We also observed the best results of regression of psoriatic rashes according to the dynamics of PASI index in this group.

The obtained results prove that the correction of liver disorders in patients with psoriasis will not only have a positive effect on their metabolic background and the state of the body as a whole, but will also contribute to increasing the effectiveness of dermatosis treatment.

Keywords: psoriasis, metabolically associated liver disease, liver fibrosis index, silibinin, soy phospholipids. □

Дані про автора:

Хобзей Кузьма Миколайович, лікар-дерматовенеролог, гол. лікар МЦ «Хобзей Клінік», член правління Українського товариства дослідження волосся, член Європейського товариства дослідження волосся