

in them was significantly higher, and the level of activated malonic dialdehyde plasma was significantly lower. It has been shown that targeted correction of lipid peroxidation and antioxidant status before and after the physical exertion is more effective when using the combination vitamin E and a selenium-containing medicine Neoselenium.

УДК 616.517-06:116-008.9]-085:615.349

**Ємченко Я.О.**

## **ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З СУПУТНІМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*статті показано ефективність включення метформіну гідрохлориду до стандартної терапії хворих на псоріаз з супутнім метаболічним синдромом, що визначається за ключовими показниками клінічного стану хворих та вуглеводного обміну.*

Ключові слова: псоріаз, метаболічний синдром, вуглеводний обмін, лікування.

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

Псоріаз - це системне, хронічне, рецидивуюче захворювання шкіри, яке виникає внаслідок спадкової схильності під дією різноманітних пускових чинників та характеризується появою на шкірі характерного висипу у вигляді інфільтрації, гіперемії та лущення [1].

останні роки почастилися випадки коморбідності псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому [2;3]. При дослідженні патогенезу псоріазу важлива роль відведена хронічному запаленню, яке поряд з імунопатогенетичною складовою і призводить до метаболічних та системних порушень. Таким чином, хворих на псоріаз можна віднести до групи ризику з високою ймовірністю виявлення МС [4;5;6;7].

свою чергу, метаболічний синдром являє собою комплекс взаємопов'язаних факторів ризику розвитку хронічних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання та порушення вуглеводного обміну, що призводять до цукрового діабету.

Не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому (МС), проблема взаємозв'язку, лікування цих захворювань та розробка шляхів їх корекції, на сьогоднішній день залишаються актуальними [8].

### **Мета дослідження**

Підвищення ефективності лікування хворих на псоріатичну хворобу з супутнім метаболічним синдромом шляхом індивідуалізації ранньої корекції метаболічних порушень .

### **Матеріали та методи**

Досліджували 129 пацієнтів з псоріазом у віці від 35 до 65 років. Критерії включення в дослідження були наступні: наявність поширеного псоріазу, перебіг захворювання середнього ступеня тяжкості, стаціонарна стадія захворювання, вік хворих від 40 до 60 років, наявність у пацієнтів МС, відсутність ускладнень псоріазу та супутньої патології. Пацієнти не приймали будь-яких медикаментів за 6 місяців до дослідження. Групу дослідження склали 40 пацієнтів з поширеним неускладненим бляшковим псоріазом, стаціонарною стадією, перебігом середнього ступеня тяжкості із супутнім метаболічним синдромом, 25 (62,5%) чоловіків і 15 (37,5%) жінок у віці від 40 до 60 років, тривалість основного захворювання коливається від 1 до 44 років, дебют захворювання від 5 до 59 років. З анамнезу відомо, що осінньо-зимовий тип псоріазу мали 6 (15%) пацієнтів, весняно-літній - 1 (2,5%), недиференційований - 33 (82,5%).

Псоріаз діагностували у пацієнтів відповідно до протоколу (наказ МОЗ України від 8.05.2009р. №312). Для оцінки тяжкості клінічного перебігу псоріазу та площі пошкодження шкіри застосовували індекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) і показник BSA (Body Surface Area) [9].

МС діагностували згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) та АНА / NHLBI (2005, з модифікацією 2009). Визначали антропометричні показники з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ), яку розраховували за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ , тип розподілу жирової тканини визначали за величиною співвідношення об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС), яке при абдомінальному ожирінні у жінок перевищує 0,85, а у чоловіків 1.

Обсяг лабораторних досліджень включав визначення в крові, забраній вранці натщесерце, загальноклінічного та біохімічного аналізу, загальноприйнятими методами. Дослідження ліпідного

обміну проводили шляхом оцінки рівня загального холестерину (ЗХ) і тригліцеридів (ТГ), концентрацію холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за співвідношенням ТГ / 22,5. Дослідження вуглеводного обміну проводили шляхом визначення рівня глюкози в сироватці крові, вранці натщесерце за допомогою кількісного визначення глюкози глюкозо-оксидазним методом (Диякон-ДС, Росія) та інсуліну відповідно до протоколу виробника (DRG, США), розраховували індекс інсулінорезистентності (ІР) НОМА-ІР по формулі: НОМА-ІР = глюкоза натще (ммоль / л) × інсулін натще (мкМО / мл) / 22,5. Для оцінки вираженості показників системного запалення визначали в сироватці крові, вранці натщесерце, імуноферментним методом, концентрацію: високо чутливого С-реактивного білка (вч-СРБ), фактора некрозу пухлини - альфа (ФНП-α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (ЗАТ «Вектор - Бест», Росія), а концентрацію церулоплазміну за методом Равіна (ПрАТ «Реагент» Україна).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми Statistica 7.0. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ . Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона.

**Результати та їх обговорення**

всіх досліджених пацієнтів спостерігалось виражене підвищення артеріального тиску (АТ) - систолічного (САТ) ( $165,37 \pm 1,08$ ), діастолічного (ДАТ) - ( $93,4 \pm 1,45$ ); надлишкова маса тіла ( $100,57 \pm 1,74$ кг), при цьому ІМТ - ( $35,24 \pm 0,85$ ) (згідно класифікації ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997) з надмірною масою тіла - 1 особа (2,5%), ожирінням I ступеня - 22 особи (52,5%), ожирінням II ступеня - 12 осіб (30%), ожирінням III ступеня - 5 осіб (12,5%)); ОТ - ( $117,05 \pm 1,06$ см), ОС - ( $114,57 \pm 1,26$ ), співвідношення ОТ / ОС у жінок - ( $1,0 \pm 0,009$ ), чоловіків - ( $1,04 \pm 0,007$ ), що свідчить про наявність у всіх пацієнтів ожиріння по абдомінальному типу. Середнє значення індексів PASI ( $14,23 \pm 0,184$  бала), що свідчить про наявність у всіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу захворювання. При дослідженні ліпідного обміну у всіх хворих виявлено підвищення ЗХС - ( $9,01 \pm 0,2$  ммоль / л), ТГ - ( $3,42 \pm 0,05$  ммоль / л) і ЛПДНЩ - ( $1,55 \pm 0,02$  ммоль / л), що підтверджується результатами багатьох досліджень. Моніторинг стану вуглеводного обміну виявив у хворих досліджуваної групи підвищення рівня глюкози в сироватці крові натщесерце у 20 осіб (25%) - ( $7,83 \pm 3,2$ ), інсуліну у 3 осіб (7,55%) - ( $33,2 \pm 12,3$ ) і НОМА-ІР у 32 осіб (77,5%) - ( $4,8 \pm 1,8$ ). При оцінці показників системного запалення виявлено підвищення концентрації: вч-СРБ у 39 хворих (97,5%) - ( $13,98 \pm 1,53$ ), ФНП-α у 37 хворих (92,5%) - ( $22,7 \pm 12,8$ ), ІЛ-6 у 6 хворих (15%) - ( $16,5 \pm 4,9$ ), значущих змін показників церулоплазміну не спостерігалось ( $215,9 \pm 10,0$ ).

Для оцінки ефективності включення метформіну гідрохлориду в схеми традиційної терапії хворим на псоріатичну хворобу з ознаками метаболічного синдрому проводились дослідження динаміки основних показників, які відображають тяжкість та активність псоріатичної хвороби та вираженість порушень вуглеводного обміну до та під час лікування. Для цього всі пацієнти після проведення повного обстеження, в залежності від курсу проведеної терапії, методом простої рандомізації були поділені на 2 групи. Хворі першої групи отримували лікування з приводу псоріазу згідно з протоколом, а другої – те ж саме лікування з приводу псоріазу та метформін гідрохлорид для корекції метаболічних порушень.

Для більш чіткого контролю клінічної ефективності лікування та його впливу на клініко-лабораторні показники в залежності від рівня системного запалення кожна з груп була поділена за рівнем вмісту вч-СРП в сироватці за допомогою медіан крові на 2 підгрупи: з високим [ $16,4 \pm 1,4$ ] пг/мл,  $p < 0,05$ ] та низьким [ $11,47 \pm 1,1$ ] пг/мл,  $p < 0,05$ ] рівнями системного запалення. Таким чином, утворилося чотири підгрупи хворих. У створених підгрупах були розраховані середні показники, що характеризували вираженість порушень вуглеводного обміну і псоріазу. Імовірність похибки різниці розраховувалась як усередині кожної підгрупи, порівнюючи значення конкретного показника до та під час лікування, так і між підгрупами.

При оцінці впливу лікування на клінічний стан хворих проводилося дослідження індексу PASI через 1, 3 та 6 місяців лікування (під час наступного загострення псоріатичної хвороби).

Табл. №1.

*Динаміка середніх показників індексу PASI (бали) у хворих на псоріаз з супутнім метаболічним синдромом до та під час лікування в залежності від рівня системного запалення (M±m)*

I група хворих (лікування згідно протоколу)	I група хворих (лікування згідно протоколу)		II група хворих (лікування згідно протоколу + Метформін)	
	з високим рівнем С.3 (n=10)	з низьким рівнем С.3 (n=10)	з високим рівнем С.3 (n=10)	з низьким рівнем С.3 (n=10)
Підгрупи:				
До лікування	16,13±1,1	12,15±0,95	16,31±1,2	12,32±0,9
Через 1 міс	13,35±0,7	10,2±0,5	11,5±0,6*	10,2±0,5
Через 3 міс	6,7±0,3*	5,4±0,3!	1,0±0,06*#	2,0±0,1*#!
Через 6 міс	19,6±0,72*	14,5±0,73!	2,0±0,09*#	5,6±0,19*#!

(p1)\* - імовірність похибки різниці (p) між показником під час лікування та до лікування

(p2)# - імовірність похибки різниці (p) між показником лікування хворих метформіном гідрохлорид та відповідним показником після стандартного лікування

(p3)! - імовірність похибки різниці (p) між показником в підгрупі з більш високим рівнем СЗ та відповідним показником в підгрупі з нижчим рівнем СЗ

Після закінчення стаціонарного лікування, була оцінена динаміка індексу PASI за перший місяць лікування. Як видно з даних таблиці 1, достовірне зниження цього показника виявлялося лише в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид. Аналізуючи динаміку середньогрупових показників індексу PASI у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення відповідний показник знизився на 17% (PASI 17), а в підгрупі хворих з низьким рівнем системного запалення на 16% (PASI 16). Тоді як при дослідженні відповідного показника у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення відповідний показник знизився на 30% (PASI 30), а в підгрупі хворих з низьким рівнем системного запалення на 17% (PASI 17). Після виписки із стаціонару хворі обох груп продовжували місцеву терапію, прийом вітамінів та дотримувались дієти з приводу псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому, а хворі другої групи додатково продовжили прийом метформіну гідрохлорид у тій же дозі.

При визначенні динаміки шкірно - патологічного процесу через 3 місяці лікування було встановлено достовірне зниження індексу PASI в усіх підгрупах хворих, але більш вираженим воно було в підгрупах хворих, які додатково отримували метформін гідрохлорид. При дослідженні динаміки індексу PASI у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення покращення PASI 75 спостерігалось у 10% хворих, а в підгрупі хворих з низьким рівнем системного запалення покращення PASI 75 спостерігалось у 30% хворих. Тоді як при дослідженні відповідного показника у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення 90% хворих досягли клінічного вилікування псоріазу (PASI 75), а в підгрупі хворих з низьким рівнем системного запалення PASI 75 спостерігалось у 80% хворих.

При визначенні індексу PASI під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби, який спостерігався більшості хворих через 6 місяців лікування та дослідженні індексу PASI у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення рецидив псоріатичної хвороби спостерігався у 100% хворих, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - у 60% хворих. Тоді як при дослідженні відповідного показника у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення загострення псоріатичної хвороби спостерігалось у 10% хворих, а в відповідній підгрупі з низьким рівнем системного запалення - у 30% хворих. Також потрібно зазначити, що у 40% хворих, які лікувались згідно протоколу, рецидив псоріазу спостерігався вже через 4 місяці лікування та індекс PASI у них був вище, ніж у хворих, які додатково приймали метформін гідрохлорид.

Для оцінки впливу лікування на показники вуглеводного обміну в залежності від рівня системного запалення досліджувався рівень глюкози, інсуліну крові та підраховувався індекс HOMA-IR для оцінки рівня інсулінорезистентності до та під час лікування (табл. 2).

**Табл. 2.**  
*Динаміка середньогрупових показників вуглеводного обміну у хворих на псоріаз з супутнім метаболічним синдромом до та під час лікування в залежності від рівня системного запалення (M±m)*

I група хворих (лікування згідно протоколу)			II група хворих (лікування згідно протоколу + Метформін)	
Підгрупи:	з високим рівнем С.З (n=10)	з низьким рівнем С.З (n=10)	з високим рівнем С.З (n=10)	з низьким рівнем С.З (n=10)
Глюкоза крові, ммоль/л				
До лікування	6,62±0,9	5,97±1,1	6,87±1,2	5,82±0,9
Через 3 міс	6,30±0,9	5,44±1,1	5,23±0,9	4,44±0,5
Через 6 міс	6,38±0,8	5,21±1,1	4,24±0,8	3,96±0,3
Інсулін, мкЕД/мл				
До лікування	16,65±1,5	15,26±1,6	19,13±1,7	10,76±1,5
Через 3 міс	46,02±2,1 <sup>*</sup>	26,32±3,5 <sup>!</sup>	15,2±1,5 <sup>#</sup>	10,6±1,3 <sup>#!</sup>
Через 6 міс	46,78±2,6 <sup>*</sup>	37,7±3,5 <sup>*</sup>	10,9±1,1 <sup>#</sup>	10,2±1,2 <sup>#</sup>
НОМА-IR				
До лікування	4,89±0,5	4,04±0,5	5,84±0,5	2,78±0,3
Через 3 міс	12,77±0,6 <sup>*</sup>	6,1±0,9 <sup>!</sup>	3,53±0,4 <sup>#</sup>	2,09±0,3 <sup>#!</sup>
Через 6 міс	13,25±0,9 <sup>*</sup>	8,51±0,7 <sup>!</sup>	2,05±0,3 <sup>#</sup>	1,79±0,2 <sup>#</sup>

(p1)<sup>\*</sup> - імовірність похибки різниці (p) між показником під час лікування та до лікування

(p2)<sup>#</sup> - імовірність похибки різниці (p) між показником лікування хворих метформіном гідрохлорид та відповідним показником після стандартного лікування

(p3)! - імовірність похибки різниці (p) між показником в підгрупі з більш високим рівнем СЗ та відповідним показником в підгрупі з нижчим рівнем СЗ

При дослідженні рівня глюкози крові було встановлено, що в підгрупах хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, на протязі всього лікування відповідний показник залишився майже незмінним. Тоді як при дослідженні відповідного показника у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення показник глюкози крові знизився з  $6,87 \pm 1,2$  ммоль/л до  $4,24 \pm 0,8$  ммоль/л, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - з  $5,82 \pm 0,9$  ммоль/л до  $3,96 \pm 0,3$  ммоль/л.

При дослідженні рівня інсуліну було відмічено, що в підгрупах хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, спостерігається достовірне підвищення відповідного показника на протязі всього лікування. Тоді як у хворих, що отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, рівень інсуліну крові мав тенденцію до зниження, яка була достовірно нижчою вже через 6 місяців лікування в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення. Аналізуючи динаміку середньогрупового показника інсуліну через 6 місяців лікування у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення відповідний показник підвищився з  $16,65 \pm 1,5$  мкЕД/мл до  $46,78 \pm 2,6$  мкЕД/мл, а в підгрупі хворих з низьким рівнем системного запалення підвищився з  $15,26 \pm 1,6$  мкЕД/мл до  $37,7 \pm 3,5$  мкЕД/мл. Тоді як при дослідженні відповідного показника у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення показник інсуліну знизився з  $19,13 \pm 1,7$  мкЕД/мл до  $10,9 \pm 1,1$  мкЕД/мл, а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - з  $10,76 \pm 1,5$  мкЕД/мл до  $10,2 \pm 1,2$  мкЕД/мл.

При розрахунку індексу HOMA-IR та при аналізі отриманих результатів було відмічено, що в підгрупах хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, спостерігалось підвищення відповідного показника на протязі всього лікування, яке було достовірно вищим вже через 3 місяці лікування в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення, а через 6 місяців - і в підгрупі з низьким рівнем системного запалення. Тоді як у хворих, що отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид індекс HOMA-IR, навпаки, мав тенденцію до зниження, яка була достовірно нижчою вже через 3 місяці лікування в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення. Таким чином, аналізуючи динаміку середньогрупового показника індексу HOMA-IR через 6 місяців лікування

хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення відповідний показник підвищився з  $4,89 \pm 0,5$  до  $13,25 \pm 0,9$ , а в підгрупі хворих з низьким рівнем системного запалення - з  $4,04 \pm 0,5$  до  $8,51 \pm 0,7$ . Тоді як при дослідженні відповідного показника у хворих, які отримували лікування псоріазу згідно з протоколом та метформін гідрохлорид, було відмічено, що в підгрупі хворих з високим рівнем системного запалення показник індексу HOMA-IR знизився з  $5,84 \pm 0,5$  до  $2,05 \pm 0,3$ , а в підгрупі з низьким рівнем системного запалення - з  $2,78 \pm 0,3$  до  $1,79 \pm 0,2$ . Отримані нами результати дослідження узгоджуються з дослідженням BIGPRO (BIGuanides and Prevention of the Risk of Obesity) [10].

Отже, застосування метформіну гідрохлориду в комплексній терапії хворих на псоріаз з супутнім метаболічним синдромом сприяло покращенню не тільки показників вуглеводного обміну, але і покращенню шкірно-патологічного процесу при псоріазі.

### Висновки

Призначення метформіну гідрохлориду в комплексній терапії хворим на псоріаз з супутнім метаболічним синдромом показало найвищу клінічну ефективність призначення препарату хворим із високим рівнем вч-СРБ, що сприяло зменшенню тяжкості перебігу псоріазу за показниками змін індексу PASI, кількість загострень псоріазу та покращенню вуглеводного обміну за показниками HOMA-IR, інсуліну і глюкози.

### Література

- Аравийская Е.Р. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике. / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник Дерматологии и Венерологии. - 2010. - №6. - С. 28-30.
- Ткаченко С.Г. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома / С.Г. Ткаченко, А.Н. Беловол, В.Б. Кондрашова [и др.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2011. - № 2. - С. 29-37.
- Вірстюк Н.Г. Особливості перебігу псоріазу у хворих з метаболічним синдромом / Н.Г. Вірстюк, М.С. Волошинович // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2011. - № 3. - С. 19-22.
- Ткаченко С.Г. Кардиометаболический риск у больных псориазом / С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова // Дерматол. та венерол. - 2010. - № 2 (48). - С. 11-17.
- Козлова М.В. Сучасний погляд на псоріатичну хворобу, що розвивається на фоні метаболічного синдрому (огляд літератури) / М.В. Козлова // Ліки України Плюс. - 2010. - № 2. - С. 18-19.
- Кайдашев І.П. Еволюція поняття «метаболический синдром» и его современное значение / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. - 2012. - №2 (88) III-IV. - С. 52-58.
- Лавренко А.В. Эффективность кратковременного включения метформина в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом / А.В. Лавренко, М.С. Расин, Л.А. Куценко [и др.] // Лікарська справа. - 2010. - № 7-8 (1107). - С. 65-71.
- Alexander Nast S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris/ N. Alexander, B. Wolf-Henning, M. Ulrich [et al.] // JDDG. - 2012. - Vol. 118, - № 10. - Suppl 2. - P.1-95.
- Henseler T. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis / T. Henseler, K. Schmitt-Rau // Int J Dermatol. - 2008. - №47(10). - P. 19-23.