

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ЛИТИНСЬКА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.594.15-08:612.017:616.33:579.835.12

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОЛОВИДНЕ ОБЛИСІННЯ
З УРАХУВАННЯМ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СТАНУ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

14.01.20 - шкірні та венеричні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ -2002

Дисертація є рукописом.

Робота виконана в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця

МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Коляденко Володимир Григорович, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Глухенький Борис Тихонович, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра шкірних та венеричних хвороб, професор кафедри;
кандидат медичних наук Поліщук Микола Андрійович, медичний центр “Резонанс”, м. Київ, головний лікар центру.

Провідна установа: Інститут дерматології та венерології АМН України, м. Харків.

Захист відбудеться “ 16 ” травня 2002р. о 15³⁰ годині

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.02. у Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України за адресою 01023, м. Київ-23, вул. Шовковична, 39/1, Центральна міська клінічна лікарня, корпус 2.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий “ 8 ” квітня 2002р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор
Свирид С.Г.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Актуальність теми. За літературними даними останніх років рівень захворюваності на коловидне облісіння (КО) становить 3-5% від загалу всієї дерматологічної патології [Б.А. Задорожний, Б.П. Петров, 1996; В.П. Адаскевич, О.Д. Мяделец, И.В. Тихоновская, 2000] Здебільшого цим дерматозом страждають особи молодого віку [Л.А. Дерев'янка, 1991], але відомі випадки КО у немовлят [E.M. Finley et al., 1994] і у людей похилого віку [А. Рук, Р. Даубер, 1985]. За даними одних авторів [A.D.Zalka et al., 1994] рівень захворюваності серед чоловіків та жінок є приблизно однаковим, а за результатами досліджень інших [E.R. James Britton et al., 1999] на КО хворіють переважно жінки.

Етіологія та патогенез КО залишаються не до кінця вирішеною проблемою дерматології. В останні роки відмічається не тільки суттєве збільшення кількості хворих на КО, але і більш тяжкий перебіг захворювання. Патогенез КО остаточно не встановлено, деякі його ланки залишаються частково або практично цілком нез'ясованими. Ряд авторів [А.В. Караулов, 1990; Г.А. Соколова и соавт., 1998; D Dressel. et al., 1997; A. Gilhar et al., 1999] приділяють підвищену увагу ролі імунної системи в патогенезі КО. Разом з тим, ці роботи виконані на малій кількості клінічних спостережень, в них немає аналізу отриманих результатів в залежності від клінічної форми та стадії перебігу КО, а висновки досить часто носять суперечливий характер.

В останні роки з'явилися повідомлення про важливе значення інфекції шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема хелікобактерної (*H. pylori*), в патогенезі ряду хронічних дерматозів, таких як хронічна кропив'янка, розацеа, хронічний червоний вовчак [A. Rebera et al., 1995; Л.Є. Абрагамович, 1998; О.М. Гнатенко, 2000]. І хоча КО належить до хронічних дерматозів і досить часто перебігає на тлі патології шлунково-кишкового тракту, ця категорія хворих ніколи не була обстежена на наявність хелікобактерної інфекції. Тому залишається нез'ясованим яку роль відіграє інфікування цим мікроорганізмом і як часто зустрічається патологія кишково-шлункового тракту у хворих на КО.

Існуючі методи лікування хворих на КО часто не враховують мультифакторіальність захворювання, являються недостатньо ефективними, мають тимчасовий терапевтичний ефект, викликають небажанні реакції та ускладнення [C.R. Taylor et al., 1955; A.S. Alabdulkareem et al., 1996].

З вищенаведеного постає необхідність розробки нових і удосконалення існуючих методів терапії КО з урахуванням корекції імунного статусу та ерадикації хелікобактерної інфекції шлунка, що дозволить підвищити ефективність лікування, а також знизити частоту рецидивів цього захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами (темами). Дисертаційна робота виконана в межах тематики науково-дослідної роботи на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом комплексної теми “Розробка державних уніфікованих стандартів надання медичної допомоги хворим на шкірні та венеричні хвороби” 0198U002704 (10.1998-12.2001 рр.).

Мета роботи. Підвищення ефективності терапії і зниження частоти рецидивів дерматозу шляхом розробки нового, патогенетично обґрунтованого методу комплексного лікування КО з урахуванням корекції порушень імунного статусу в комбінації з ерадикацією хелікобактерної інфекції шлунка.

Для вирішення цієї мети були поставлені такі **завдання**:

1. Обстежити 150 хворих з різними клінічними формами коловидного облісіння і 40 практично здорових осіб (контроль) за допомогою сучасних інформативних і адекватних клініко-лабораторних методів.
2. Дослідити у хворих на КО стан клітинної і гуморальної ланок імунітету та провести аналіз отриманих результатів в залежності від клінічної форми і стадії перебігу дерматозу.
3. Провести обстеження хворих на коловидне облісіння на наявність хелікобактерної інфекції шлунка та виявити можливість її впливу на перебіг захворювання.
4. Обґрунтувати застосування в комплексній терапії хворих на коловидне облісіння препарату Ербісол як ефективного імуномодулятора.
5. На підставі виявлених порушень імунного статусу і з урахуванням наявності хелікобактерної інфекції у хворих на КО розробити новий, патогенетично обґрунтований метод лікування дерматозу, який включає комплекс заходів, спрямованих на корекцію імунного статусу та ерадикацію хелікобактерної інфекції, що дозволить підвищити ефективність терапії і знизити частоту рецидивів захворювання.
6. Порівняти ефективність запропонованого комплексного методу лікування хворих на КО з загальноприйнятою терапією з точки зору терміну лікування і частоти рецидивів.

Об'єкт дослідження. Особливості перебігу коловидного облісіння в залежності від порушень імунного статусу та наявності хелікобактерної інфекції шлунка.

Предмет дослідження. Розробка, наукове обґрунтування і впровадження в клінічну практику нового комплексного методу лікування хворих на КО з урахуванням порушень імунного статусу та наявності хелікобактерної інфекції шлунка.

Методи дослідження. Клінічні – для оцінки перебігу захворювання та визначення ефективності лікувальних засобів; імунологічні - для оцінки імунного статусу хворих на КО; мікробіологічні – для виявлення хелікобактерної інфекції. Достовірність отриманих результатів досліджувалася статистичними методами.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на високому методичному рівні проведено ґрунтовне комплексне дослідження стану клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих з різними клінічними формами і стадіями коловидного облісіння. Вперше проведений порівняльний аналіз показників стану клітинної і гуморальної ланок імунітету хворих на коловидне облісіння залежно від клінічної форми і стадії захворювання. Вперше хворі на КО обстежені на наявність хелікобактерної інфекції шлунка. Доведена можливість значного підвищення ефективності лікування і зниження частоти рецидивів дерматозу шляхом корекції порушень імунного статусу в комбінації з ерадикацією хелікобактерної інфекції шлунка в комплексній терапії хворих на КО. Пріоритетність отриманих результатів підтверджена патентами України:

1. Спосіб комплексного лікування коловидного облісіння // Патент № 35327 А від 22.09.1999р.
2. Спосіб комплексного лікування коловидного облісіння // Патент № 38148 А від 02.06.2000р.
- 3.

Практичне значення роботи. Автором розроблена і впроваджена в клінічну практику нова комбінована схема лікування хворих на КО з урахуванням порушень імунного статусу та наявності хелікобактерної інфекції шлунка, яка суттєво підвищила ефективність терапії, зокрема частоту повного одужання пацієнтів, та зменшила частоту рецидивів.

Основні положення дисертації впроваджені в клінічну практику шкірного відділення Київської центральної міської клінічної лікарні, Київського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, Міського центру радіаційного захисту населення, включені до навчальних планів лікарів-інтернів та курсантів ФПК на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом СНІДу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Апробація роботи. Результати дисертаційних досліджень доповідались на VII з'їзді дерматовенерологів України (м. Київ, 1999), засіданнях Київського міського та обласного товариства лікарів-дерматовенерологів (1999-2002), науково-практичній конференції молодих вчених та лікарів НМУ ім. О.О. Богомольця (1999).

Публікації. Матеріали наукових досліджень за темою дисертації викладені у 6 друкованих працях, в тому числі в 3 статтях у фахових виданнях, перелік яких затверджено ВАК України, та 1 – у матеріалах VII з'їзду дерматовенерологів України. Отримані 2 патенти України у співавторстві (№ 35327А, № 38148А), що мають безпосереднє відношення до теми дисертації.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих на коловидне облісіння і осіб контрольної групи. Спільно з співробітниками кафедри факультетської терапії № 1 (завідувач кафедри, професор В.Г. Передерій) провела їх обстеження на наявність хелікобактерної інфекції шлунка та захворювань органів травлення, спільно з співробітниками лабораторії гастроімунології НДЛЦ НМУ ім. О.О. Богомольця (керівник – д.б.н. Н.Г. Бичкова) та лабораторії імуноцитології НЦРМ АМН України (керівник – д.мед.н. Д.М. Базика) - дослідження імунного статусу хворих на КО та осіб контрольної групи. Разом з керівником брала безпосередню участь у розробці оригінального методу комплексного лікування хворих на коловидне облісіння, а також в оцінці його ефективності. Провела статистичну обробку отриманих результатів, зробила відповідні до теми висновки, написала текст дисертації.

Здобувач висловлює щиру подяку за постійну допомогу, поради, підтримку своєму науковому керівнику, завідувачу кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу, професору В.Г. Коляденку та співробітникам вищеназваних підрозділів.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація побудована за загальноприйнятим планом і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел наукової літератури, який включає 129 українсько - і російськомовних та 161 іноземне джерело.

Основний текст дисертації викладено на 125 сторінках машинописного тексту та ілюстровано 53 таблицями, 9 рисунками і 5 витягами із історій хвороб.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено і проліковано 167 хворих на КО в віці від 5 до 59 років. Аналіз вікового складу обстежених виявив, що захворювання може виникати в будь-якому віці, але значно частіше, ніж в інші періоди життя, такі порушення росту волосся виникають у віці від 12 до 20 років. Цю групу склали 76 (45,5%) хворих. Серед зареєстрованих хворих городян було 92 (55,1%), мешканців сільської місцевості – 75 (44,9%), чоловіків – 81(48,5%), жінок – 86 (51,5%). Тобто, міське і сільське населення, чоловіки і жінки вражаються КО приблизно з однаковою частотою.

Більшість обстежених нами хворих вказували на те, що перші осередки облісіння у них з'явилися у весняно-літню пору року. Така ж сезонність характерна і для виникнення рецидивів цієї патології.

Серед обстежених хворих універсальна клінічна форма КО (відсутність волосся на шкірі волосистої частини голови, тулобі, кінцівках, а також вій, брів, вусів) була у 14 (8,4%), тотальна (відсутність волосся на шкірі волосистої частини голови) - у 11 (6,6%), субтотальна (відсутність волосся на площі більше 2/3 поверхні волосистої частини голови) - у 16 (9,6%), вогнищева (наявність одиночних або чисельних ізольованих з округлими обрисами осередків облісіння на шкірі волосистої частини голови) - у 126 (75,4%) хворих.

В переважній більшості випадків хворі зверталися за медичною допомогою на стадії прогресування процесу - 93 (55,7%), стаціонарна стадія спостерігалася у 62 (37,1%), регресуюча - у 12 (7,2%) хворих.

Дистрофічне враження нігтьових пластинок було виявлено у 136 (81,4%) хворих на КО. Причому, патологічне враження нігтьових пластинок корелювало з тяжкістю перебігу захворювання: від слабо вираженого (шершавість, щербатість) при вогнищевій клінічній формі, до повного відшарування нігтів у хворих з універсальною клінічною формою захворювання.

Обстеження хворих на наявність $H. pylori$ шлунка проводили двічі (до та після лікування) за допомогою ^{13}C -уреазного дихального тесту. Цей неінвазивний спосіб дослідження досить простий в методичному відношенні і має майже 100% чутливість та специфічність. Для проведення ^{13}C -уреазного дихального тесту використовувалась німецька система IRIS фірми WAGNER з інфрачервоним аналізатором.

Дослідження параметрів клітинної та гуморальної ланок імунітету проводили як за

допомогою методу розеткоутворення, так і з використанням моноклональних антитіл (МКАТ), що були поділені за кластерами диференціації (CD). Дослідження специфічних маркерів лімфоцитів проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan (Becton Dickinson, США). Концентрацію імуноглобулінів класів M, G, A визначали за методом Mancini та співавт. (1965), фагоцитарний індекс та фагоцитарне число нейтрофілів - у латексному тесті.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих і непараметричних методів за програмою STATISTICA 5,0 на персональному комп'ютері PC 486.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

На основі даних клініко-лабораторних обстежень із залученням суміжних фахівців (гастроентерологів, хірургів, стоматологів та ін.) у 149 (89,2%) з 167 хворих на колівидне облісіння були діагностовані супутні хронічні захворювання, причому, у 145 (86,8%) з них виявлена патологія з боку органів травлення. У 143 (85,6%) хворих була виявлена хелікобактерна інфекція за результатами ^{13}C -уреазного дихального тесту (рис. 1.). Частота інфікування *H. pylori* в 1,4 рази більше у хворих на колівидне облісіння, ніж в контрольній групі. Відповідно, у хворих на колівидне облісіння в 1,7 рази частіше спостерігалася патологія ШКТ.

Ми не змогли виявити достовірної різниці в інфікуванні *H. pylori* серед хворих з різними клінічними формами і стадіями КО через надзвичайно високу частоту виявлення цієї інфекції в усіх групах обстежених.

Рис.1. Частота виявлення *H. pylori* у хворих на колівидне облісіння та осіб контрольної групи.

Згідно з даними літератури, ряд авторів [V.K. Sharma, 1996; R. Hoffmann, 1999] спостерігали у хворих на КО відхилення деяких імунологічних показників від норми.

Як показали проведені дослідження, у хворих з різними клінічними формами та стадіями КО абсолютна кількість лейкоцитів ($5,58 \pm 0,10$) знаходилась в межах нормальних коливань, проте у них спостерігалася достовірне зниження відносної кількості лімфоцитів ($27,31 \pm 0,70$), у порівнянні з даними контрольної групи ($32,47 \pm 1,92$).

Вміст великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ) в периферичній крові у хворих з універсальною ($0,50 \pm 0,14$), тотальною ($0,55 \pm 0,21$), субтотальною ($0,50 \pm 0,20$) вогнищевою (стадія прогресування) ($0,56 \pm 0,08$) клінічними формами був достовірно зниженим ($p < 0,05$), порівняно з відповідним показником контрольної групи ($2,21 \pm 0,08$). Причому цей показник зберігався достовірно зниженим у хворих з вогнищевою формою на стаціонарній ($0,70 \pm 1,15$) та регресуючій ($0,92 \pm 0,23$) стадіях захворювання ($p < 0,05$).

Оскільки ВГЛ є морфологічним еквівалентом природних клітин-кілерів [А.Ф. Возианов и соавт., 1998], цікавим було визначити вміст цієї популяції лімфоцитів у хворих залежно від клінічної форми і стадії КО. Дослідження вмісту природних кілерів (CD3-56+) методом проточної цитометрії з МКА Leu-19 виявило зменшення їх кількості у хворих з усіма клінічними формами і стадіями КО ($p < 0,05$). Причому максимально зниженим цей показник був у хворих з універсальною ($4,12 \pm 0,21$) та тотальною ($6,27 \pm 1,56$) клінічними формами (рис. 2.).

Рис. 2. Вміст CD3-56+ в периферичній крові (до та після лікування) у хворих на КО та осіб контрольної групи.

При вивченні загальної кількості Т-клітин і вмісту основних їх субпопуляцій в периферичній крові хворих на КО встановлене зменшення кількості та порушення їх співвідношень, з особливостями для кожної форми і стадії захворювання (рис.3.).

Рис.3. Вміст CD3+клітин в периферичній крові (до та після лікування) у хворих на КО та осіб контрольної групи.

Виявлена закономірність таких порушень полягає в прогресуванні супресії Т-ланки імунітету зі збільшенням ступеня поширеності патологічного процесу. Так, у хворих з універсальною клінічною формою вміст CD3+клітин був зниженим в 1,57 рази у порівнянні з цим показником в контрольній групі ($43,84 \pm 1,31$ проти $67,39 \pm 1,56$; $p < 0,05$). Вміст CD4+- та CD8+лімфоцитів був зниженим більше, ніж в 2 та 1,5 рази, у порівнянні з цими показниками в контрольній групі ($18,40 \pm 1,21$, $19,80 \pm 0,96$ проти $39,41 \pm 0,58$ та $29,19 \pm 0,52$, відповідно; $p < 0,05$).

У хворих на тотальну клінічну форму КО вміст CD3+клітин ($57,38 \pm 3,41$) був зниженим в 1,2 рази, вміст CD4+лімфоцитів ($27,13 \pm 1,41$) та CD8+лімфоцитів ($18,34 \pm 1,14$) - в 2 та 1,6 рази відповідно, в порівнянні з цими показниками в контрольній групі ($p < 0,05$).

У хворих на субтотальну клінічну форму КО вміст CD3+клітин ($60,03 \pm 2,16$) був зниженим

в 1,12 рази, а вміст CD4+лімфоцитів ($27,45 \pm 1,31$) в 1,44 рази, у порівнянні з цими показниками в контрольній групі ($p < 0,05$).

У хворих на вогнищеву клінічну форму КО на прогресуючій стадії зниження вмісту CD3+клітин ($65,11 \pm 1,56$) було недостовірним ($p > 0,05$). Вміст CD4+лімфоцитів ($31,43 \pm 1,24$) був зниженим в 1,25 рази ($p < 0,05$). Вміст CD8+клітин у хворих на вогнищеву, як і на субтотальну клінічні форми КО достовірно не відрізнявся від відповідного показника в контрольній групі ($p > 0,05$).

У хворих на вогнищеву клінічну форму КО на стаціонарній та регресуючій стадіях захворювання показники Т-ланки імунітету практично не відрізнялись від показників контрольної групи ($p > 0,1$).

У всіх хворих на КО до лікування спостерігався значний дисбаланс співвідношення основних імунорегуляторних субпопуляцій лімфоцитів – хелперів/індукторів (CD4+лімфоцитів) та супресорів/цитотоксичних клітин (CD8+лімфоцитів).

Нами вперше у хворих з усіма клінічними формами і стадіями КО при морфометричному аналізі імунокомпетентних клітин з використанням методу проточної цитометрії виявлено підвищений ($p < 0,05$) вміст активних Т-лімфоцитів (CD3+DR+): у хворих з універсальною - $17,43 \pm 1,21$, тотальною - $18,79 \pm 2,39$, субтотальною - $21,71 \pm 2,32$, вогнищевою (стадія прогресування) - $11,02 \pm 1,05$, вогнищевою (стаціонарна стадія) - $9,34 \pm 0,89$ клінічними формами, порівняно з відповідним показником контрольної групи ($5,05 \pm 0,26$). У хворих на вогнищеву форму (регресуюча стадія) захворювання цей показник зберігався також підвищеним ($6,11 \pm 0,43$; $p < 0,05$). Збільшення активних Т-лімфоцитів може бути свідченням формування інфекційно-алергічних реакцій Т- і В-ланок імунітету у відповідь на підвищену активність Н. рулогі шлунка. Підвищений вміст CD3+DR+клітин є також показником задовільних адаптативних резервів імунної системи.

Вивчення функціональної активності Т-клітин підтвердило, що у хворих на КО спостерігалось значне зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів та фагоцитарного індексу при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі .

Водночас, у всіх хворих на КО спостерігалася активація В-ланки імунітету, причому наявність стійкого підвищення кількості В-клітин була встановлена, як за експресією антигену CD19, що відображає загальне число В-клітин, так і за експресією антигенів гістосумісності II класу HLA-DR. Підвищення кількості В-клітин в 1,5-2,5 рази спостерігалось при всіх клінічних формах захворювання. Причому цей показник зберігався достовірно підвищеним у хворих на стаціонарній та регресуючій стадіях захворювання. Також слід відзначити прояви

дисімуноглобулінемії у всіх хворих на КО.

Таким чином, у всіх хворих на КО спостерігалися порушення в системі імунітету, більш суттєві при універсальній і тотальній клінічних формах та на стадії прогресування захворювання, які характеризувалися достовірною супресією Т-ланки імунітету, зниженням вмісту природних кілерів, пригніченням мітогеніндукованої проліферації лімфоцитів та порушенням фенотипного профілю циркулюючої популяції Т-клітин – появою їх активованих форм, що несуть CD3+DR+фенотип, активацією В-ланки імунітету та проявами дисімуноглобулінемії.

Враховуючи, що одним із завдань дослідження було вивчення можливого впливу хелікобактерної інфекції шлунка і ступеня імунологічних зрушень на характер перебігу коловидного облісіння, обстежені пацієнти, перед проведенням лікування, розподілялись у дві рівноцінні клінічні групи. За статтю, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та наявністю супутніх захворювань склад основної та порівняльної груп суттєво не відрізнявся.

Всього до першої (основної) групи було включено 127 хворих з різними клінічними формами та стадіями коловидного облісіння. Хворі цієї групи отримували комплексне лікування, що включало ерадикацію хелікобактерної інфекції та корекцію імунного статусу на тлі базової терапії. Хворі другої (порівняльної) клінічної групи, до якої ввійшли 40 пацієнтів, отримували загальноприйняте лікування.

Базова терапія передбачала дегельмінтизацію (при необхідності); призначення седативних препаратів (настій пустиннику чи валеріани по 20 крапель 2-3 рази на добу, на протязі 2 тижнів); біогенну стимуляцію (апілак по 0,01г. 3 рази на добу, під язик, до їжі, на протязі 2 місяців); ін'єкції вітамінів В1 (1%-1,0) та В6 (5%-1,0) внутрішньом'язово №15-20; "Аевіт" по 1 драже 2 рази на добу на протязі 1 місяця; фізіотерапевтичне лікування: дарсонвалізація осередків враження, індуктотермія комірцевої та надниркової зон; місцева терапія: аплікації настоянки червоного перцю чи настоянки подорожнику безпосередньо на вогнища враження 1 раз на добу на протязі 2 тижнів.

Антихелікобактерна терапія була призначена 106 (83,5%) з 127 хворих на коловидне облісіння основної групи. У цих хворих хелікобактерна інфекція була виявлена на тлі захворювань органів травлення, таких як гастрозофагеальна рефлюксна хвороба, дуоденальна виразка, в тому числі з ерозіями, хронічний поверхневий гастрит, диспепсія.

Ерадикацію хелікобактерної інфекції проводили наступним чином: хворим призначали омепразол по 20 мг 2 рази на день, кларитроміцин по 250 мг 2 рази на добу і метронідазол по 400 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

Оскільки клінічний перебіг коловидного облісіння супроводжувався порушеннями з боку імунного статусу хворого, зокрема супресією Т- та активацією В-ланок імунітету, пригніченням функціональної активності Т-лімфоцитів та нейтрофілів, дисімуноглобулінемією, патогенетично обґрунтованим було включення у комплексну терапію хворих на КО імуномодулятора Ербісол, який призначали по 1-2 мл внутрішньом'язово на протязі 10-20 діб під контролем показників імунного статусу за даними імунограми. Ербісол забезпечував підвищення вмісту CD3+лімфоцитів, CD4+- і CD8+лімфоцитів та нормалізацію співвідношення останніх, підвищення вмісту та функціональної активності CD3-56+ (природних кілерів), а також фагоцитарної активності нейтрофілів, нормалізацію вмісту В-клітин та усунення проявів дисімуноглобулінемії.

Терапевтична ефективність лікування оцінювалася на основі найближчих та віддалених його результатів. При цьому враховували ступінь усунення клінічних проявів дерматозу, зокрема строки відновлення росту волосся, частоту рецидивів, стабільність результатів антихелікобактерної терапії, нормалізацію імунного статусу протягом диспансерного нагляду.

Так, обстеження імунного статусу хворих на коловидне облісіння після лікування виявило підвищення вмісту CD3+лімфоцитів (рис.3.), CD4+- і CD8+лімфоцитів, нормалізацію їх співвідношення, підвищення вмісту та функціональної активності природних кілерів (рис.1.), а також фагоцитарної активності нейтрофілів, нормалізацію вмісту В-клітин та усунення проявів дисімуноглобулінемії.

Антихелікобактерна ефективність комплексного лікування у хворих основної групи сягала 94%, причому больовий синдром зникав на 3 день, диспептичні явища - на 5 день від початку лікування.

В результаті запропонованого нами комплексного лікування вже наприкінці 2 тижня від початку лікування припинялося довільне випадіння волосся; через 4 тижні спостерігався ріст пушкового, через 2 місяці - ріст довгого пігментованого волосся, при цьому повне клінічневилікування було досягнуто у 112 (67,0%) пацієнтів проти 4 (10%) у групі порівняння. Значне клінічне покращання (відновлення брів, вій і майже повне заростання осередків облісіння) спостерігалось у 20 (11,9%) пацієнтів основної групи і, відповідно, у 6 (15%) у порівняльній групі. Покращання (відновлення росту брів, вій, пушкового волосся на голові) - у 15 (9,0%) хворих проти 7 (17,5 %) порівняльної групи. Ефект лікування був оцінений, як "без змін" у 20 (11,9%) хворих проти 23 (57,5 %) у порівняльній групі. Рецидиви спостерігалися у 8 (9,8%) проти 11 (27,5%) хворих порівняльної групи. Середній термін спостереження за пацієнтами становив 4 роки.

Таким чином, запропонований нами комплексний метод забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення (майже в 3 рази) частоти рецидивів, приводить до певного підвищення параметрів клітинної та гуморальної ланок імунітету. При цьому додатковими перевагами запропонованого способу є те, що після комплексного лікування усувалися диспептичні явища, астеновегетативний синдром (хворі переставали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, порушення сну, психоемоційну лабільність). Жодного випадку неперенесення чи ускладнення при застосуванні такої терапії не спостерігалось.

Висновки

1. В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної медичної задачі по підвищенню ефективності лікування хворих на коловидне облісіння, завдяки чому збільшився відсоток повноговилікування та знизилась частота рецидивів, за рахунок використання в комплексній терапії медичних засобів, спрямованих на корекцію порушень імунного статусу та ерадикацію хелікобактерної інфекції.

2. Обстеження 167 хворих на коловидне облісіння виявило наявність універсальної клінічної форми у 14 (8,4%), тотальної у - 11 (6,6%), субтотальної у - 16 (9,6%), вогнищевої у - 126 (75,4%) хворих. В переважній більшості випадків хворі зверталися за медичною допомогою на стадії прогресування процесу - 93 (55,7%), стаціонарна стадія спостерігалася у 62 (37,1%), регресуюча у - 12 (7,2%) хворих. В усіх вікових групах спостерігався високий рівень розповсюженості захворювання, з найбільшим відсотком у віці від 12 до 20 років - 76 (45,5%) хворих, чоловіки і жінки вражаються КО приблизно з однаковою частотою (48,5% та 51,5%, відповідно).

3. Серед супутньої патології у обстежених хворих найчастіше виявлялася патологія органів травлення (86,8%), яка у переважній більшості хворих (85,6%) пов'язана з наявністю хелікобактерної інфекції шлунка, що обумовлювало більш тяжкий перебіг захворювання та значну частоту рецидивів.

4. У всіх обстежених хворих на коловидне облісіння були виявлені порушення в системі імунітету, які були більш суттєвими при універсальній і тотальній клінічних формах дерматозу та

на стадії прогресування захворювання. Виявлені порушення характеризуються супресією Т- і активацією В-ланок імунітету, дисімуноглобулінемією зниженням вмісту природних кілерів (CD3-56+), пригніченням мітогеніндукованої проліферації лімфоцитів та порушенням фенотипового профілю циркулюючої популяції Т-клітин - появою їх активованих форм, що несуть CD3+DR+фенотип.

5. Призначення хворим з різними клінічними формами і стадіями коловидного облісіння імуномодулятора Ербісол забезпечує підвищення вмісту CD3+лімфоцитів, CD4+- і CD8+лімфоцитів та нормалізацію співвідношення останніх, підвищення вмісту природних кілерів (CD3-56+), їх функціональної активності, а також фагоцитарної активності нейтрофілів, нормалізацію вмісту В- лімфоцитів, усунення проявів дисімуноглобулінемії.

6. Розроблений комплексний метод лікування хворих на коловидне облісіння з урахуванням особливостей клінічного перебігу дерматозу, імунологічних порушень, наявності супутньої патології, зокрема Н. руйогі-залежних захворювань, який включає заходи, спрямовані на нормалізацію імунного статусу з використанням імуномодулятора Ербісол та ерадикацію хелікобактерної інфекції шлунка з використанням омепразолу, метронідазолу і кларитроміцину, обумовлює регрес клінічних ознак дерматозу, сприяє підвищенню ефективності лікування: показник повноговилікування зростає з 10% до 67%; частота рецидивів знижується з 27.5% до 9.8% при середній тривалості спостереження 4 роки.

7. Запропонований комплексний метод лікування хворих на коловидне облісіння може призначатися хворим як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. При цьому, крім достатньо високої ефективності, додатковими перевагами запропонованого методу є також відсутність непереносимості та ускладнень.

Список наукових праць, опублікованих за темою дисертації

1. Литинська Т.О. Імунні порушення у хворих коловидним облісінням, принципи їх корекції // Лабораторна діагностика. - 1998. - № 3. - С. 30-32.
2. Литинська Т.О. Виявлення хелікобактерної інфекції у хворих на коловидне облісіння та комплексний метод терапії захворювання // Ліки України. - 1999. - № 6. - С. 53-55.

3. Литинська Т.О. Комплексне лікування хворих на коловидне облісіння з урахуванням порушень імунного статусу // Ліки України. - 2000. - № 3 - С. 60-62.

4. Литинська Т.О. Імунні порушення у хворих на вогнищеве облісіння //Тези доповідей VІІ Українського з'їзду дерматовенерологів (7 - 9 вересня). - Київ. - 1999. - С. 60.

Винаходи, інформаційні листи, раціоналізаторські пропозиції

1. Спосіб комплексного лікування коловидного облісіння // Винахід № 35327 А від 22.09.1999 (Співавт. Коляденко В.Г.) Оpubл. 15. 03.2001. Бюл. № 2.

2. Спосіб комплексного лікування коловидного облісіння // Винахід № 38148 А від 02.06.2000 (Співавт. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В.) Оpubл. 15. 05.2001. Бюл. № 4.

АНОТАЦІЯ

Литинська Т.О. - Лікування хворих на коловидне облісіння з урахуванням імунного статусу та стану шлунково-кишкового тракту. - Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. - Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2002.

Дисертація присвячена питанням вивчення стану клітинної і гуморальної ланок імунної системи та наявності хелікобактерної інфекції шлунка у хворих з різними клінічними формами та стадіями коловидного облісіння (КО). На підставі одержаних даних розроблено комплексний метод лікування, адекватний тяжкості захворювання с урахуванням особливостей клінічного перебігу КО, імунологічних порушень, наявності супутньої хронічної інфекції, зокрема хелікобактерної, який включає комплекс заходів, спрямованих на нормалізацію імунного статусу з використанням імуномодулятора Ербісол та ерадикацію хелікобактерної інфекції шлунка з використанням омепрозолу, кларитроміцину та метронідазолу.

Запропонований комплексний метод лікування обумовлював регрес клінічних ознак, сприяв підвищенню ефективності лікування: показник повноговилікування зростав з 10% до 67%; частота рецидивів знизилася з 27,5% до 9,8% при середній тривалості спостереження 4 роки.

Ключові слова: коловидне облісіння, імунний статус, Ербісол, хелікобактерна інфекція шлунка.

RESUME

Litynska T.O. The treatment of patients with alopecia areata with an account for immune status and state of the gastro-intestinal tract. – Manuscript.

Thesis for candidate's degree by specialty 14.01.20 – skin and venereal diseases. – The O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2002.

The dissertation is devoted to studying state of the cellular and humoral components of immune system and the presence of helicobacter gastric infection in patients with different clinical forms and stages of alopecia areata (AA). Based on the results obtained, a combined method for AA therapy was developed with an account for individual features of clinical running, immunological disorders present, and the presence of accompanying chronic infection, *H. pylori* in particular. It included a set of measures directed towards normalization of immune status with a use of an immunomodulator Erbisol and eradication of helicobacter gastric infection using a triple therapy with omeprazol, clarythromicin and metronidasol.

The therapeutic method proposed ensured regressing clinical signs and symptoms and had a higher efficacy. Thus, a complete cure rate grew up from 10% to 67%, a recurrence rate lowered down from 27.5% to 9.8% with mean follow-up term of 4 years.

Key words: alopecia areata, immune status, Erbisol, helicobacter gastric infection.

АННОТАЦИЯ

Литинская Т.А. Лечение больных круговидным облысением с учетом иммунного статуса и состояния желудочно-кишечного тракта. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - кожные и венерические болезни. - Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, МЗ Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена вопросам изучения иммунного статуса и сопутствующей хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленной персистенцией хеликобактерной инфекции (*H. pylori*) в слизистой ЖКТ у больных с разными формами и стадиями круговидного облысения, а также разработке нового, комплексного метода лечения с учетом особенностей клинической картины заболевания, коррекции иммунного статуса в

сочетании с антихеликобактерной терапией. У всех больных круговидным облысением были выявлены нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, которые заключались в снижении количества CD3+лимфоцитов, CD4+-и CD8+лимфоцитов, нарушении соотношения последних, снижении количества натуральных киллеров (CD3-56+), нарушении фенотипного профиля циркулирующей популяции Т-лимфоцитов – появление активных форм, которые несут CD3+DR+фенотип, на фоне активации В-звена иммунитета, дисиммуноглобулинемии.

Наиболее выраженные нарушения иммунного статуса отмечались у больных с универсальной и тотальной клиническими формами, а также на стадии прогрессирования заболевания.

У 149 (89,22%) из 167 обследованных больных круговидным облысением были выявлены сопутствующие хронические заболевания. Причем, у 145 (86,83%) из них была выявлена патология со стороны органов пищеварения. У 143 (85,6%) была выявлена хеликобактерная инфекция желудка на основании результатов ¹³C-уреазного дыхательного теста. По сравнению с данными контрольной группы частота инфицирования *H. pylori* у больных круговидным облысением была выше в 1,4 раза. У больных круговидным облысением хеликобактерная инфекция была выявлена на фоне таких заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, а том числе с эрозиями, хронический поверхностный гастрит, желудочной диспепсии.

Разработанный комплексный метод лечения больных круговидным облысением включал эрадикацию хеликобактерной инфекции (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 дней), коррекцию иммунного статуса (Эрбисол по 1-2 мл внутримышечно, ежедневно в течение 10-20 дней) на фоне базовой терапии.

Комплексный метод лечения больных круговидным облысением способствовал повышению эффективности лечения: показатель клинического выздоровления вырос с 10% до 67%, частота рецидивов снизилась с 27,5% до 9,9% при средней длительности наблюдения 4 года.

При этом, дополнительным преимуществом предложенного способа лечения круговидного облысения является то, что кроме достаточно высокой эффективности у пациентов после лечения устранялись диспептические явления, астеновегетативный синдром и не отмечалось непереносимости или развития осложнений.

Предложенная схема лечения больных круговидным облысением внедрена в практику дермато-венерологических отделений и может назначаться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: круговидное облысение, иммунный статус, Эрбисол, хеликобактерная инфекция желудка.