

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. О. О. БОГОМОЛЕЦЬ

Цідило Іванна Григорівна

УДК 616.516.5+576.8.077.3+616-071+615.37+616-08-039.71

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З
УРАХУВАННЯМ СТАНУ ІМУНІТЕТУ**

14.01.20 - шкірні та венеричні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ - 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті
Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

БУЯНОВА Олександра Василівна

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України

завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

ГАЛНИКІНА Світлана Олександрівна

Тернопільський державний медичний

університет ім. І. Я. Горбачевського,

професор курсу дерматовенерології;

доктор медичних наук, професор

Андрашко Юрій Володимирович

Ужгородський національний університет,

МОН України

завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб

з курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології і фтизіатрії

Захист відбудеться 16.10.2008р. о 13-30 годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д26.003.02 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця за адресою: 01023, м. Кив, вул.. Шовковична,39/1, Центральна міська клінічна лікарня, корпус 2.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (адреса: 03057, м. Київ-57, вул.. Зоологічна,3).

Автореферат розісланий 15.09.2008 року.

Вчений секретар

Спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор Свирид С. Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Псоріаз - є одним з найбільш поширених дерматозів і продовжує залишатись однією з важливих медико-соціальних проблем. Питома вага хворих на цю недугу в загальній структурі захворюваності шкірними хворобами, за даними різних авторів, становить 2-10% [Андрашко Ю.В., 2003, Буянова О.В., 2001, Глухенький Б. Т., 1999]. В той же час ряд авторів (Хобейш М. М., Мошкалова І. А., 1999) стверджують, що доля пацієнтів серед дерматологічних хворих складає 12-15%, а серед дітей навіть 19-22%. Згідно даних літератури, частота захворюваності псоріазом складає 57,6-60,4 на 100 000 населення. За приблизними підрахунками експертів ВООЗ у світі псоріазом хворіють близько 200 мільйонів людей і їх кількість невпинно збільшується (Буянова О. В., 2003, Cristophers E., 2001).

Важливість проблеми псоріазу визначається не лише поширеністю цього дерматозу, але і його хронічно - рецидивуючим перебігом, частим розвитком ускладнених клінічних форм, що зумовлює тривалу втрату хворими працездатності, а іноді повну інвалідизацію в молодому віці (Коляденко В. Г., Чернишов П. В., 2005). За деякими даними, щорічні збитки, пов'язані із захворюваністю псоріазом, вираховуються мільйонами доларів (Ashcroft D. G., Seston E., Griffiths C. E., 2006). В Україні за останні роки спостерігається ріст захворюваності серед осіб від 18 до 40 років, а також у дітей. Згідно статистичних даних, в Івано-Франківській області від 2% до 3.5% населення хворіють на псоріаз. У останні десятиліття відслідковується тенденція до збільшення кількості хворих на тяжкі форми цього дерматозу, особливо в гірських районах. Згідно думки ряду дослідників, вірогідними чинниками відповідної тенденції є наслідки аварії на Чорнобильській АЕС та певні особливості клімато-географічних умов цього регіону (Галникіна С. О., 2006)

Таким чином, псоріаз - це не лише медична, а й важлива соціальна проблема, яка вимагає подальших теоретичних і експериментальних розробок.

За останні роки все більше уваги приділяється поглибленому вивченню патогенезу псоріатичної хвороби [Дащук А. М., 1993, Коляденко В. Г., Чернишов П. В., 2000, Степаненко В. І., 2002]. Врахування відповідних новітніх даних сприяє розробці раціонального, індивідуалізованого лікування хворих, зокрема, надаючи перевагу препаратам, які можуть впливати на ті, чи інші ланки патогенезу, що вимагають корекції. Псоріаз розглядається як системне захворювання при якому патологічні зміни відбуваються не лише в шкірі, а і в багатьох інших системах і органах - у шлунково-кишковому тракті, імунній системі, центральній та вегетативній нервових системах, тощо (Коляденко К. В., 2001).

Відсутність уніфікованих методів лікування, що забезпечували б стійкий терапевтичний ефект, тривалий та часто-рецидивуючий перебіг, нестерпний свербіж, що призводить до порушення сну, створює нездоровий психологічний мікроклімат в сім'ї, погіршення якості життя, втрата працездатності в молодому віці - все це обумовлює не лише медичну та соціальну, а й економічну значимість проблеми псоріазу.

Сучасний рівень знань дозволяє визначити псоріаз як системне захворювання, в патогенезі якого важливу роль відіграють імунні зрушення, тобто як імуно-цитокіно-залежний дерматоз.

Таким чином, потрібно і надалі працювати над вивченням етіопатогенетичних механізмів розвитку псоріатичного процесу, що дасть змогу впроваджувати нові методи диференційованого підходу до діагностики та лікування цього складного дерматозу, цим самим покращити якість життя людей, хворих на цю недугу.

Доцільним є пошук нових імуномодуляторів із відсутнім антагоністичним впливом на препарати, що традиційно застосовуються для лікування псоріазу, а також викликають якомога менше побічних ефектів.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Фрагмент роботи виконано в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних захворювань Івано-Франківського державного медичного університету: "Розробка нових методів діагностики та лікування нейродерматозів, псоріазу, та поєднаної уrogenітальної інфекції" (ВН 0104U0850).

Мета дослідження. Удосконалення комплексного лікування хворих на псоріаз та подовження тривалості ремісії дерматозу з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку і особливостей клінічного перебігу захворювання.

Завдання дослідження:

1. Провести поглиблене клініко-лабораторне обстеження в динаміці 120 хворих на псоріаз жителів Івано-Франківської області різних вікових груп зі встановленням особливостей сучасного перебігу псоріазу, впливом кліматичних та соціально-економічних чинників на перебіг дерматозу..

2. Вивчити стан клітинної ланки імунітету у хворих псоріазом, шляхом визначення фенотипічних характеристик клітин крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD95+, CD150+) непрямым варіантом імунофлуорисцентного методу до лікування та після завершення лікування.

3. Визначити функціональну активність Т-лімфоцитів, NK крові, визначення рівня антитіл до антигенів сполучної тканини, дослідження IgE - гіперчутливості до антигенів сполучної тканини типу Cole , визначити фагоцитарну активність клітин крові до лікування та після завершення лікування.

4. Вивчити зміни зі сторони рівня продукції цитокінів у хворих псоріазом шляхом визначення титру TNF-б, IFN-г, IL-1, IL-10 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу до лікування та після завершення лікування.

5. Визначити рівень циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові, визначити рівень імуноглобулінів різних класів в сироватці крові, визначити антитіла до ядерних субстанцій в сироватці крові до лікування та після завершення лікування.

6. Розробити та впровадити в практику ефективний, комплексний, патогенетично-обґрунтований метод лікування хворих псоріазом з включенням кверцетину та ербісолу.

7. Провести порівняльний аналіз найближчих (після лікування) та віддалених (12 місяців) результатів клінічної ефективності лікування хворих на псоріаз за алгоритмом клініки (традиційним лікуванням), та приєднанням до нього кверцетину та ербісолу.

Об'єкт дослідження. 120 хворих на псоріаз різних вікових категорій з усіма формами клінічного перебігу, 20 практично здорових осіб.

Предмет дослідження. Клінічні прояви псоріазу, стан клітинної ланки імунітету, рівень продукції цитокінів, циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів у хворих псоріазом.

Методи дослідження. Клінічний: анамнестичний, клінічне спостереження в динаміці лікування (визначення індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI)), контроль ефективності терапії, лабораторні методи (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі та копрограма), імуноферментний метод (ІФА) - визначення рівня цитокінів у сироватці крові (ІЛ-1в, ІЛ-10, TNF-б та ІFN-г), визначення антитіл до ядерних субстанцій в сироватці крові, імунофлуоресцентний метод - визначення фенотипічних характеристик клітин крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD95+, CD150+ за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Кавецького, Україна), визначення функціональної активності Т-лімфоцитів в тесті розетко утворення по індексу взаємодії лімфоцитів (ІВЛ), визначення функціональної активності NK крові, визначення рівня антитіл до антигенів сполучної тканини в реакції пасивної гемаглютинації, дослідження ІgЕ - гіперчутливості до антигенів сполучної тканини типу Cole, визначення рівня циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові, визначення імуноглобулінів різних класів в сироватці крові, визначення фагоцитарної активності клітин крові по поглинанню частинок латексу, статистичний: варіаційний та кореляційний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Шляхом комплексного клініко-лабораторного дослідження виявлені сучасні особливості перебігу псоріазу у жителів Івано-Франківської області з урахуванням впливу кліматичних та соціально-економічних чинників на перебіг дерматозу. Встановлено, що у жителів віддалених гірських районів області - Косівського та Верховинського переважають важкі форми захворювання.

У хворих на псоріаз шляхом непрямого імунофлуорисцентного методу визначено фенотипічні характеристики клітин крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD95+, CD150+) Досліджено також функціональну активність Т-лімфоцитів, NK крові та визначено рівень антитіл до антигенів сполучної тканини. Встановлено також ІgЕ - гіперчутливість до антигенів сполучної тканини типу Cole та визначено фагоцитарну активність клітин крові.

Досліджено рівень продукції ІL-1в, ІL-10, TNF-б, ІFN-г у хворих на псоріаз в період клінічного загострення до лікування, а також в динаміці проведення традиційної та удосконаленої комплексної терапії з застосуванням препаратів кверцетин та ербісол. Проведено порівняльний аналіз найближчих та віддалених результатів щодо показників імунологічного статусу організму та клінічної ефективності лікування хворих на псоріаз, після запропонованого комплексного лікування з застосуванням препаратів кверцетин та ербісол у співставленні з традиційними методами лікування.

З урахуванням аналізу результатів проведених досліджень запропоновано комплексний патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на псоріаз з використанням вітчизняних препаратів кверцетину та ербісолу.

Практичне значення отриманих результатів. Для закладів охорони здоров'я дерматологічного профілю запропоновано удосконалений патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на псоріаз, який передбачає залучення у комплексну терапію імуномодуляторів кверцетину та ербісолу.

Застосування вітчизняних антиоксидантних, імуномодулюючих препаратів кверцетин та ербісол в поєднанні з традиційним комплексним лікуванням псоріазу призводить до більш швидкої позитивної клінічної динаміки перебігу захворювання, нормалізації імунологічних показників резистентності організму.

Розроблений удосконалений метод лікування хворих на псоріаз доступний для широкого впровадження в практику як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. Проведені дослідження поглиблюють знання практичних лікарів з патогенезу псоріазу, зокрема щодо участі гуморальної та клітинної ланок імунітету в розвитку та перебігу цього дерматозу.

Впровадження результатів дослідження. Результати науково-дослідної роботи впроваджені в практику роботи Івано-Франківського обласного клінічного дерматовенерологічного диспансеру та дермато-венерологічних відділень медичних закладів Івано-Франківської, Тернопільської, Закарпатської областей. Матеріали досліджень використовуються в педагогічному процесі на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Івано-Франківського державного медичного університету, Буковинської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою працею здобувача. Автором особисто сформульовано мету та завдання дослідження, проведено аналіз літератури із даної проблеми, виконано інформаційний пошук. Самостійно здійснено підбір груп хворих, проведено клінічні та імунологічні дослідження, статистичний аналіз результатів дослідження, зроблено висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на засіданні Івано-Франківського обласного осередку Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Івано-Франківськ, грудень 2005-2007р.р.); науково-практичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Актуальні проблеми сучасної медицини", Київ, (жовтень, 2003р.); науково-практичній конференції УАЛДВК, (Київ, 2005р.); науково-практичній конференції "Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря", (березень, 2006р.); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Дерматовенерологія та косметологія на рубежі століть: наука, практика, навчання", (квітень, 2007 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених "Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього", Ужгород, (квітень, 2008р.)

Публікація результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 - у матеріалах конгресів, конференцій, з'їздів, 1 інформаційний лист "Вдосконалення методу комплексного лікування псоріазу", 1 патент на корисну модель №29902 "Спосіб лікування псоріазу".

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 139 сторінках машинописного тексту. Основна частина складає 117 сторінок. Робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (загальна кількість - 238, із них 180 - кирилицею, 58 - латиною); ілюстрована 24 таблицями та 19 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Клінічне обстеження хворих проведено на базі Івано-Франківського обласного клінічного дерматовенерологічного диспансеру. Діагноз захворювання верифікувався на підставі скарг пацієнтів, анамнестичних даних, характерної клінічної картини, сукупності додаткових методів обстеження. Проводились загально-клінічні дослідження: загальні аналізи крові, сечі, аналіз крові на глюкозу, біохімічне дослідження крові, аналіз калу на наявність гельмінтів. При наявності

супутньої патології призначались консультації спеціалістів. Комісією з біомедичної етики Івано-Франківського державного медичного університету (протокол № 24/07 від 25.10.2007р.) встановлено, що дисертаційні дослідження виконані з дотриманням основних положень та норм біоетики.

В роботі використовували основні (скарги пацієнта, анамнез захворювання, анамнез життя, об'єктивне обстеження) та додаткові (загальноклінічні лабораторні методи - загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, кал на яйця глистів, кров на RW) методи обстеження дерматологічних хворих. Із спеціальних методів обстеження використовували наступні: індекс площі та тяжкості псоріазу (PASI) , визначення рівня цитокінів у сироватці крові (ІЛ-1, ІЛ-10, TNF-б та ІFN-г) за допомогою методу імуно-ферментного аналізу (ІФА); визначення фенотипічних характеристик клітин крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD95+, CD150+) непрямым варіантом імунофлуоресцентного методу за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) до CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD95, CD150 (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Кавецького, Україна), визначення функціональної активності Т-лімфоцитів в тесті розетко утворення по індексу взаємодії лімфоцитів (ІВЛ), визначення функціональної активності NK крові, визначення рівня антитіл до антигенів сполучної тканини в реакції пасивної гемаглютинації, дослідження ІgЕ - гіперчутливості до антигенів сполучної тканини типу Cole, визначення циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові, визначення імуноглобулінів різних класів в сироватці крові, визначення антитіл до ядерних субстанцій в сироватці крові ІФА, визначення фагоцитарної активності клітин крові по поглинанню частинок латексу, статистичні методи.

Результати роботи та їх обговорення. Для реалізації поставленої мети обстежено 120 хворих на псоріаз в прогресуючій та стаціонарній стадіях захворювання. В групу обстежених було включено як пацієнтів з тривалим анамнезом захворювання, так і хворих із вперше виниклими клінічними проявами захворювання. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Вік донорів був від 20 до 43 років. Середній вік донорів становив 30,1+1,3 років. Обстеження пацієнтів проводилось в період загострення до лікування (1-2 день перебування пацієнта у стаціонарному відділенні, або при зверненні в поліклініку) та після курсу проведеної медикаментозної терапії. В дослідження ми включали пацієнтів як з типовою формою перебігу хвороби, так і з атиповими формами захворювання - артропатична, пустульозна, еритродермічна. Із артропатичною формою перебігу нами обстежено 16 пацієнтів, пустульозною - 1 пацієнт і з еритродермічною - 2 пацієнти.

Серед обстежених хворих було 66 осіб чоловічої статі (55,0%) та 54 особи (45,0%) - жіночої. Даний розподіл свідчить про те, що псоріазом хворіють приблизно однаково пацієнти обох статей.

Аналіз рівнів захворюваності на псоріаз в Івано-Франківській області за період 2001-2007р.р. показав чітку тенденцію до зростання рівня загальної захворюваності на псоріаз серед мешканців області. Найбільший показник темпу приросту спостерігаємо в період з 2004 по 2005 роки (+22,3%). Якщо брати до уваги темп приросту в період з 2001 по 2007 роки, то він становить 20,3%. Потрібно відзначити, що зростає не лише кількість вперше виявлених випадків псоріазу у дітей віком до 14 років, а й загальний рівень захворюваності псоріазом у даній віковій групі, що вказує на «помолодшання» дерматозу. Більшість хворих, які звертаються за медичною допомогою у зв'язку з псоріазом, це люди працездатного віку - 21-30 років, 31-40 років, 41-50 років. До їх складу входило: 21-30 років - 29 особи, що склало 23,57% від загальної кількості обстежених, 31-40 років - 36 осіб (24,2%), 41-50 років - 37 осіб (30,83%). Варто відмітити, що у вікових групах "до 21 року" та 21-30 років спостерігається домінування пацієнток

жіночої статі: відповідно - 6 жінок проти 3 чоловіків, 17 жінок проти 12 чоловіків. Серед хворих, включених в дослідження, більшість (51,6%) мали тривалість захворювання більше, ніж 10 років. Дебют псоріазу спостерігався у віці від 4 до 68 років. Псоріаз частіше (45,0%) дебютує у молодому віці (19-29 років), що свідчить про "помолодшання" захворювання, що корелює з даними літератури. У більшості хворих (76,67%) захворювання вперше виникло між 19 та 44 роками, тобто у найбільш працездатному віці, що ще раз доводить важливість вирішення проблеми лікування псоріазу. 40% хворих не можуть вказати ймовірну причину виникнення недуги. 36.7% пацієнтів першочерговою причиною виникнення у них псоріазу називає нервовий стрес. На обтяжений спадковий анамнез вказували 11,7 відсотків хворих. Ймовірно ця цифра могла б бути і більшою, оскільки дослідити наявність псоріазу у родичів пацієнта важко. Дуже часто хворі не пам'ятають своїх родичів або мають мало інформації про них. Також сприяючими факторами у виникненні дерматозу були: переохолодження, травми, зловживання алкоголем, часті ангіни. В наше дисертаційне дослідження увійшли хворі з прогресуючою стадією захворювання (10 хворих) та основну частину склали хворі з стаціонарною стадією псоріазу (110 хворих). У більшості пацієнтів переважали зимовий (загострення в осінньо-зимовий період) та змішаний типи псоріазу (52 та 59 хворих відповідно). Найменша кількість пацієнтів вказувала на появу загострень у весняно-літній період (літній тип дерматозу) - 9 осіб. 18 хворих відмітили про зміну із зимового на змішаний тип захворювання.

У нашому дослідженні ми використали індекс PASI (індекс площі ураження та тяжкості псоріазу) як об'єктивний метод оцінки клінічного стану хворих псоріазом. Індекс PASI - загальноприйнятий у світі показник, за допомогою якого визначають вираженість та важкість псоріатичного процесу з урахуванням інтенсивності основних симптомів хвороби. У розділі 2 детально викладені суть методу та алгоритм розрахунку індексу PASI.

За даними нашого дослідження, середній рівень індексу PASI у хворих на псоріаз становив $17,74 \pm 0,88$.

Імунологічні тести відображали загальні показники клітинного та гуморального системного імунітету, реакції факторів неспецифічної резистентності, загальні кількісні характеристики імунокомпетентних клітин, рівні цитокінів в сироватці крові. Виявлено зниження CD3+ (Т - лімфоцити) в периферичній крові хворих на псоріаз в порівнянні з групою контролю 59.1. 1.24 та 68.11.5 відповідно. У відношенні кількості В-лімфоцитів між контролем і групою хворих визначалась достовірна тенденція до зниження показника у хворих на псоріаз - 18.50.6 (група практично здорових донорів) і 14.90.4 (хворі на псоріаз).

Аналогічним чином визначались дані і по вмісту природніх цитотоксичних клітин (ПЦК). Кількість CD16+ також була достовірно вища у хворих на псоріаз і становила відповідно 20,490,56*

CD14+ - клітини (моноцити) також мали схожу з природніми цитотоксичними клітинами тенденцію у зміні свого вмісту у хворих на псоріаз. Їх кількість збільшилась в порівнянні з контролем в 2 рази, що опосередковано свідчить про активацію процесів запалення (Л.В. Ковальчук, 2003). При дослідженні субпопуляції Т-лімфоцитів по кластерах диференціювання CD4+ і CD8+ було встановлено, що відносний вміст CD4+-клітин (Т - лімфоцитів - хелперів) мав достовірну тенденцію в сторону зниження (46 % в контролі і 37.7% у хворих псоріазом). В той же час CD8+- клітини периферійної крові (Т- лімфоцити-супресори) у хворих на псоріаз в кількісному відношенні були практично на рівні здорових донорів. Дані по визначенню показників функціональної активності Т-лімфоцитів по індексу взаємодії лімфоцитів у хворих псоріазом та осіб контрольної

груписвідчать, що функціональна активність Т-лімфоцитів у хворих псоріазом має стійку тенденцію до зниження, хоча по середніх величинах є недостовірною. Активність природніх цитотоксичних клітин крові у хворих псоріазом було нижчою в порівнянні з показниками контрольної групи, хоча і знаходилась на нижніх межах нормальних значень, прийнятих для даної вікової групи.

Зміни у вмісті імуноглобулінів стосувались крупно молекулярних сполук, якими є імуноглобуліни класу А, концентрація цих білків в сироватці периферійної крові була підвищена у хворих псоріазом в порівнянні з контролем. Як відомо, вміст імуноглобулінів в сироватці в певній мірі відображає функцію комітованих В-лімфоцитів і є інтегральним вираженням напруженості гуморального імунітету.

Проведенні дослідження по визначенню факторів імунопатологічної спрямованості свідчать про те, що у хворих псоріазом в частині випадків має місце наявність гуморального аутоімунного компоненту до антигенів сполучної тканини.

В сироватці крові хворих псоріазом виявляється достовірно підвищений вміст ІЛ- 1 та ФНП- б. Концентрація ІЛ-10 в порівнянні з контролем практично не змінювалась. Рівень гамма інтерферону в сироватці крові хворих був достовірно нижчим, ніж в контролі як по середніх значеннях, так і в частотному вираженні.

Проведенні дослідження основних параметрів імунної системи у хворих псоріазом дозволили встановити, що у хворих псоріазом має місце зниження кількості імунокомпетентних клітин з фенотипом CD3+, CD4+, CD16+ і підвищення вмісту активованих клітин, В-лімфоцитів і клітин з фенотипом апоптозу. Поряд з цим виявляється виражена тенденція до зниження функціональної активності Т-лімфоцитів і клітин, що відносяться до факторів вродженого імунітету, а також виявляється наявність аутоімунного компоненту до антигенів сполучної тканини.

Під нашим спостереженням перебувало 2 групи хворих: 1-ша група - 60 хворих псоріазом, які отримували базову терапію, 2-га група - 60 хворих, які поряд з базовою терапією отримували кверцетин та ербісол. (ербісол по 2 мл, дом'язево, 2 рази на добу (6-8 година ранку, за 1-2 години до їжі та 20-22 година, 2-3 години після їжі) протягом 10 днів у поєднанні із гранулами кверцетину по 2 г (попередньо розчинивши і перемішавши в S склянки води) за 30 хвилин до їжі, тричі на добу, протягом 10 днів).

Хворі обох груп не відрізнялися суттєво ні за віком, ні за тривалістю захворювання, ні за тяжкістю та розповсюдженістю псоріазу. Всі хворі призначене лікування перенесли добре, жодних побічних ефектів та ускладнень від призначення кверцетину та ербісолу не відмічали.

Отже, лікування, призначене хворим обох груп, сприяло регресу висипань. Однак показники результатів лікування в основній і дослідній групах дещо відрізнялись, про що вказано в таблиці 1.

Таблиця 1.Клінічні результати лікування хворих на псоріаз з використанням базової терапії та поєднаної з кверцетином та ербісолом.

Показники	Хворі на псоріаз
-----------	------------------

	1-ша група (БТ)	2-га група (БТ+кверцетин, ербісол)			
	Абсолютні значення	%	Абсолютні значення	%	
Клінічне видужання	9	15,0	28	46,7	
Значне покращення	28	46,7	25	41,7	
Покращення	19	31,7	7	11,6	
Без змін	4	6,6	-	-	
Погіршення	-	-	-	-	
Всього	60	100,0	60	100,0	

При визначенні рівня індексу розповсюдженості та важкості псоріазу (PASI) після закінчення лікування з'ясували, що зменшення цього показника відбулося практично у всіх пацієнтів. Відбувалося це переважно через позитивну динаміку таких клінічних симптомів, як інфільтрація, почервоніння, свербіння та лущення. Середній рівень показника PASI після лікування у першій групі знизився з $17,74 \pm 0,88$ до $9,62 \pm 0,94$, а у другій групі до $4,26 \pm 0,38$.

На повторний курс лікування протягом шести місяців звернулися 15,8% хворих, які отримували базову терапію та 3,3% пацієнтів, які поряд з базовою терапією використовували кверцетин та ербісол. Загострення протягом року після проведеного лікування наступило у 38,3% хворих першої групи та лише 9,2% пацієнтів другої групи, що вказує на те, що запропонована схема лікування хворих з псоріазом з використанням кверцетину та ербісолу сприяє подовженню термінів ремісії захворювання.

При порівняльній лабораторній характеристиці впливу обох схем лікування отримали наступні дані.

Аналізуючи зміни у вмісті Т - і В - лімфоцитів, НК та моноцитів як в кількісному відношенні, так і по їх функціональній активності, відмітили, що під впливом лікування з використанням кверцетину та ербісолу нормалізація фенотипічних показників відбувалась більш значимо, ніж при використанні лише базової терапії, при цьому варто

зауважити, що, не дивлячись на статистично достовірні зміни в показниках кількості клітин, що реєстрували після проведеного лікування, середні значення вкладаються в показники середньостатистичної норми.

Встановлено, що під впливом проведеного лікування відбулась нормалізація показників CD16+ - природніх цитотоксичних клітин (ПЦК) та CD14+ - клітин (моноцитів), рівні яких до лікування були підвищені.

Аналізуючи рівні CD 4+ та CD 8+ субпопуляцій Т - лімфоцитів після проведеного лікування, встановили, що Т - лімфоцити - хелпери (CD 4+) в своєму кількісному стані нормалізувались при проведенні як базової терапії, так терапії з використанням кверцетину та ербісолу, а кількість Т - лімфоцитів - супресорів (CD 8+) практично не змінилась.

В процесі роботи доведена нормалізація експресії апоптотичних молекул на клітинах крові, що відбувалась тільки при використанні кверцетину в комбінації з ербісолом.

При проведенні різних варіантів терапії було встановлено, що використання ербісолу в комбінації з кверцетином суттєво посилювало функціональну активність Т - лімфоцитів, сприяло нормалізації показників природної цитотоксичності клітин крові. Аналогічні зміни виявлені і при дослідженні фагоцитарної активності клітин крові по рівню фагоцитарного показника (4,4), а також при дослідженні рівня імуноглобулінів різних класів в сироватці крові.

Як засвідчив аналіз показників фенотипічних характеристик клітин крові та функціональної активності імунної системи після лікування у хворих 2-ої групи, які в комплексному лікуванні використовували кверцетин та ербісол спостерігалась позитивніша динаміка показників, що характеризують морфологічний та функціональний стан імунної системи в порівнянні з пацієнтами 1-ої групи, які отримували лише базову терапію.

При вивченні вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові нами було виявлено, що вміст їх в сироватці крові хворих на псоріаз був вищим, ніж в сироватці осіб контрольної групи ($p < 0,02$), однак значення цього показника у хворих були в межах клініко-імунологічної норми, на рівні крайніх верхніх значень.

Проведене лікування сприяло достовірному зниженню цього показника, особливо при використанні кверцетину та ербісолу в комплексному лікуванні.

Аналізуючи рівні антитіл до ДНК людини, встановили, що у осіб контрольної групи із 16 визначень в жодному випадку не було виявлено підвищення (значного) рівня антитіл, тоді як у хворих псоріазом із 20 визначень підвищення антитіл до ДНК відмічено у 5 хворих. Повторне визначення антитіл в сироватці крові хворих в тесті Апа-screen показало, що після базової терапії в групі із 18 осіб антитіла виявились у 3, а при проведенні комбінованої терапії з використанням кверцетину та ербісолу із 20 хворих антитіла визначились лише у 2.

Дублювання цього тесту було проведено з використанням антигену аллогенної сполучної тканини по COLE в РПГА і встановлено, що титри антитіл до цього антигену знижувались до рівня контрольних значень в групі хворих, які додатково отримували кверцетин та ербісол. Додатково досліджували наявність реагенових антитіл переважно Ig E в тесті непрямої деагрануляції ксеногенних тканинних базофілів і було виявлено, що і в цьому класі антитіл у хворих псоріазом відмічається підвищення вмісту антитіл,

здатних реагувати до сполучнотканинного алло антигену (коефіцієнт перевищення кратності де грануляції склав у осіб контрольної групи 1,2, а у хворих псоріазом 2,6, тобто більш ніж в 2 рази). Тільки призначення комбінованого лікування з включенням кверцетину та ербісолу сприяло достовірному зниженню рівня специфічних реактивів.

Аналізуючи проведені дослідження по визначенню факторів імунопатологічного спрямування, можна припустити, що у хворих на псоріаз в деяких випадках має місце наявність гуморального аутоімунного компоненту до антигенів сполучної тканини, а використання комплексної терапії з включенням препаратів кверцетин та ербісол є ефективнішим, ніж використання лише базової терапії.

Аналіз рівнів цитокінів після проведеного лікування дозволив встановити достовірну тенденцію в зниженні прозапальних цитокінів, якими є ІЛ - 1 α та, в меншій мірі, ФНП - б, а під впливом комплексної терапії з використанням кверцетину та ербісолу, виявити нормалізацію рівня γ - інтерферону в сторону його підвищення. Підвищення рівня цього ТН 1 - цитокіна корелює з даними про зниження рівня Іg Е - антитіл до антигенів сполучної тканини під впливом комплексної терапії з використанням кверцетину та ербісолу. Концентрація протизапального цитокіна ІЛ - 10 змінювалась недостовірно, хоч і мала чітку тенденцію до підвищення.

Таким чином, отримані нами результати вказують на доцільність включення препаратів кверцетин та ербісол в комплексне лікування хворих псоріазом.

Таким чином, розроблений нами та впроваджений в практичну діяльність метод лікування псоріазу, проведені нами клініко-лабораторні спостереження, підтверджують високу ефективність застосування препаратів кверцетин та ербісол для оптимізації комплексної терапії хворих на псоріаз, що виявляється у нормалізуючому впливі на стан фенотипічних та функціональних характеристик імунної системи хворих псоріазом. Це дає можливість рекомендувати їх для широкого тривалого використання в дерматологічній практиці з метою підвищення ефективності лікування, зменшення частоти рецидивів, нормалізації та профілактики порушень імунної системи. Це, в свою чергу, підвищує соціально-економічну цінність запропонованого терапевтичного підходу, оскільки під впливом лікування збільшується профілактична здатність вказаного методу, а отже й підвищується якість життя пацієнта.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової задачі, що полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на псоріаз, подовженні термінів ремісії, на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу цього дерматозу та використання в комплексній терапії нових вітчизняних препаратів кверцетин та ербісол.

1. Встановлена динаміка зростання рівня захворюваності на псоріаз серед мешканців Івано-Франківської області (172,9 % на 100 тис. населення у 2001 році та 207,3 % на 100 тис. населення у 2007 році), що, вірогідно, зумовлено особливостями клімату передгірських та гірських районів (висока вологість, значні перепади температур, суттєві коливання атмосферного тиску). Відслідковується також тенденція щодо омолодження контингенту хворих на псоріаз.

2. У всіх обстежених хворих на псоріаз (120 пацієнтів) встановлені зміни стану показників імунної системи, зокрема зниження кількості імунокомпетентних клітин з фенотипом CD3⁺ (59.11.24* - у хворих, 68.11.5 - у групі контролю), CD4⁺ (46.00.6 - у хворих, 37.41.6* - у групі контролю), В-лімфоцитів (14.90.4* - у хворих, 18.50.6 - у групі контролю) і підвищення вмісту CD16⁺ (15.350.52 - у групі контролю, 20.50.5* - у хворих),

активованих клітин ($6,75 \pm 0,8$ - у групи контролю, $10,06 \pm 0,55$ - у хворих) , і клітин з фенотипом CD95+ ($16.60.6$ - у групі контролю, $24.40.6^*$ - у хворих). Після проведеного курсу лікування у хворих на псоріаз, зарахованих у дослідну групу, реєструвалась більш суттєва нормалізація відповідних показників у порівнянні з пацієнтами групи контролю. Відмітили достовірно кращу динаміку показників у дослідній групі (БТ + кверцетин, ербісол) в порівнянні з групою контролю (БТ).

3. Встановлено, що функціональна активність Т - лімфоцитів мала стійку тенденцію до зниження, активність природніх цитотоксичних клітин крові у хворих псоріазом також була знижена в порівнянні з групою контролю, хоча і знаходилась на нижніх межах нормальних значень. Аналогічні зміни виявлені і при дослідженні фагоцитарної активності клітин крові по рівню фагоцитарного показника. Застосування в комплексній терапії хворих на псоріаз препарату ербісол в комбінації з препаратом кверцетин суттєво посилювало функціональну активність Т - лімфоцитів, природніх цитотоксичних клітин крові, а також фагоцитарну активність клітин крові пацієнтів.

4. Встановлено, що у хворих на псоріаз вміст прозапальних цитокінів ІЛ - 1в та ФНП - б в сироватці крові був вищим в порівнянні з контролем (відповідно ІЛ-1в $31,7^*$ пг/мл та $17,5$ пг/мл, ФНП - б $87,2^*$ пг/мл, $49,0$ пг/мл), вміст гамма-інтерферону був знижений. Після проведеного лікування відмічалась більш позитивна нормалізуюча динаміка відповідних показників у пацієнтів дослідної групи (БТ + кверцетин, ербісол), у порівнянні з групою контролю.

5. Встановлено підвищений рівень ЦІК у сироватці крові хворих на псоріаз, що вказує на надмірне накопичення комплексів АГ-АТ. Це може справляти блокувальний ефект на рецепторну ланку Т-лімфоцитів і викликати зниження їх кількості в периферичній крові. В динаміці проведеного лікування реєструвалось достовірне зниження відповідних показників, особливо при застосуванні в комплексній терапії кверцетину та ербісолу.

6. Доведено, що комплексне патогенетично-обґрунтоване лікування псоріазу з використанням вітчизняних препаратів кверцетину та ербісолу сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на цю недугу із досягненням стану клінічного одужання у $46,7\%$, значного покращення у $41,7\%$ і покращення у $11,6\%$ порівняно з базовою терапією (відповідно у $15,0\%$, $46,7\%$, $31,7\%$). Середній рівень показника PASI після лікування у першій групі знизився у два рази (з $17,74 \pm 0,88$ до $9,62 \pm 0,94$) , а у другій групі у 4 рази (з $17,74 \pm 0,88$ до $4,26 \pm 0,38$). Віддалені результати клінічного спостереження вказують, що використання препаратів кверцетин та ербісол в комплексній терапії хворих на псоріаз, сприяє подовженню термінів ремісії дерматозу. Зокрема загострення шкірного псоріатичного процесу протягом 1 року спостереження було зареєстровано у $38,3\%$ хворих, лікування яких проводилось базовою терапією та у $9,2\%$ пацієнтів пацієнтів, які отримали удосконалений курс лікування з застосуванням кверцетину та ербісолу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою корекції імунологічних змін, які спостерігаються при псоріазі, для покращення ефективності лікування, скорочення числа та зменшення ступеня важкості рецидивів рекомендовано застосування вітчизняних імуномодельючих, антиоксидантних препаратів кверцетин та ербісол. Препарати рекомендовано застосовувати на фоні традиційної терапії в дозі: ербісол по 2 мл дом'язево 2 рази на добу (6-8 година ранку, за 1-2 години до їжі та 20-22 година 2-3 години після їжі) протягом 10 днів у поєднанні із гранулами кверцетину по 2 г (попередньо розчинивши і перемішавши в S склянки води) за 30 хвилин до їжі тричі на добу протягом 10 днів.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цідило І. Г. Сучасний погляд на проблему псоріатичної хвороби//Галицький лікарський вісник-2005.-№1ч.2-С.118-120.
2. Цідило І. Г. Деякі аспекти імунопатології псоріазу і методи їх медикаментозної корекції//Дерматологія, косметологія, венерологія.-2006.- №3-4(9)- С.100-103.
3. Цідило І. Г. Особливості клітинного імунітету у хворих на псоріаз. // Архів клінічної медицини.-2007.-№1.-С.49-51.
4. Цідило І. Г. Особливості клінічного перебігу псоріазу в Івано-Франківській області// Галицький лікарський вісник .-2007.-№3-С.88-90.
5. Цідило І. Г., Буянова О. В. Комплексне лікування псоріазу з використанням кверцетину та ербісолу.// Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2007. - №4. - С.39-41.
6. Цідило І. Г. Оцінка ефективності лікування псоріазу // Тези 58 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю „Актуальні проблеми сучасної медицини”, - Київ, 2003 р.- С.24.
7. Цідило І. Г. Методи медикаментозної корекції імунопатологічних змін при псоріазі // Тези доповіді в матеріалах науково-практичної конференції “Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря” , - Київ, 30-31березня 2006 року, - С.70.
8. Буянова О. В., Цідило І. Г. Комплексне лікування псоріазу з використанням кверцетину та ербісолу.- Тези доповіді в науково-практичному виданні: «Український журнал дерматології,венерології косметології»-2007-№2(25).-С.102.
9. Цідило І. Г., Буянова І. О. Особливості перебігу псоріазу серед жителів Івано-Франківської області//Тези доповіді в матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених “ Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього ”, - Ужгород, 2008р.- С.158.
10. Інформаційний лист «Вдосконалення методу комплексного лікування псоріазу». - 2007.- №34.
11. Патент 29902 У Україна,UA А61Р 17/06 Спосіб лікування псоріазу // u2007 12605; Заявлено14.11.2007.; Опубліковано 25.01.2008.

АНОТАЦІЯ

Цідило І. Г. Оптимізація комплексного лікування хворих на псоріаз з урахуванням стану імунітету. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 - шкірні та венеричні хвороби. Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

Дисертація присвячена удосконаленню методів комплексного лікування хворих на псоріаз з урахуванням показників, які характеризують стан імунологічної реактивності організму хворих.

В дисертації представлені результати клініко-лабораторних досліджень, проведених у 120 хворих з різними формами, стадіями, типами псоріазу. Спостереження імунологічних змін при псоріазі засвідчують доцільність використання в комплексній терапії дерматозу вітчизняних препаратів, які володіють антиоксидантними та імунокоригуючими властивостями, кверцетину та ербісолу.

Встановлено, що препарати чинять позитивний вплив на показники як фенотипічних характеристик клітин імунної системи, так і на їх функціональну активність, а також сприяють нормалізації цитокінового спектру - основних учасників імуноцитокіногенезу псоріазу, що призводить до скорочення термінів лікування та подовження термінів ремісії.

Ключові слова: псоріаз, клінічна діагностика, імунодіагностика, комплексне лікування, кверцетин, ербісол.

АННОТАЦІЯ

Цидило І. Г. Оптимізація комплексного лічення больних псоріазом с учетом состояния иммунитета. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - кожные и венерические болезни. Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов комплексного лечения больных псоріазом с учетом комплексных показателей, характеризующих состояние иммунологической реактивности организма больных, а также их динамики при использовании в комплексном лечении эрбисола в сочетании с кверцетином.

В диссертации представлены результаты клинико-лабораторных исследований, проведенных среди 120 больных псоріазом в прогрессирующей и стационарной стадиях. Средний возраст пациентов - $30,1 \pm 1,3$ года. Среди обследованных доминировали пациенты трудоспособного возраста. Отмечен рост уровня заболеваемости псоріазом среди жителей Ивано-Франковской области, что, вероятно, обусловлено особенностями климатических условий горных регионов. Отслеживается дебют заболевания в более раннем возрасте. Определены наиболее значимые факторы риска появления и развития рецидивов псоріаза, в частности: в 44 больнх - нервный стресс, в 14 - наследственный характер заболевания. У всех обследованных больнх псоріазом разных возрастных категорий установлены нарушения ряда показателей состояния иммунитета, а именно снижение количества иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD3+, CD4+, CD19+ и увеличением количества активированных Т-клеток-лимфоцитов и клеток с фенотипом CD95+. Отмечено, что функциональная активность Т - лимфоцитов имела стойкую тенденцию к снижению, активность натуральных цитотоксических клеток крови больнх псоріазом была ниже по сравнению с группой контроля. Аналогические изменения определены и при исследовании фагоцитарной активности клеток крови по уровню фагоцитарного показателя.

Отмечено, что у больнх псоріазом содержание провоспалительных цитокинов ИЛ - 1в, ФНП - б в сыворотке крови было выше по сравнению с контролем, содержание ИФН -г было снижено. Также наблюдали повышение уровня ЦИК в крови больнх, что свидетельствует о накоплении комплексов АГ-АТ.

Наблюдаемые иммунологические изменения у больнх свидетельствуют о том, что псоріаз - это сложный иммуноцитокінозависимый процесс, при котором страдает

не только кожа, а весь организм в целом. Именно поэтому для достижения положительных результатов в лечении больных псориазом целесообразно использование в комплексной терапии дерматоза отечественных препаратов, которые обладают антиоксидантными и иммунокорректирующими свойствами, доступны в использовании, кверцетин и эрбисол.

Установлено, что данные средства положительно влияют как на показатели фенотипических характеристик клеток иммунной системы, так и на их функциональную активность, а также содействуют нормализации цитокинового спектра крови больных псориазом - основных участников иммуноцитокиногенеза болезни. Комплексное, патогенетически-обоснованное лечение псориаза с использованием отечественных препаратов кверцетина и эрбисола содействует повышению эффективности лечения больных этим дерматозом.

Ключевые слова: псориаз, клиническая диагностика, иммунодиагностика, комплексное лечение, кверцетин, эрбисол.

SUMMARY

Tsidylo I. G. Optimization of treatment of patients with psoriasis considering with stain immunity. - Manuscript.

The dissertation for taking the scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.20 - the skin and venereal diseases - Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk, 2008.

The dissertation is devoted for improvement of methods for psoriasis treatment taking into consideration immune reactivity of the patients. The observations of immune changes called by psoriasis speak in favor use antioxidant and immune regulations medicine Quercetine and Erbisol in complex treatment of psoriasis.

The results of the clinical and laboratory investigations of 120 patients with the various forms, stages, types of psoriasis are introduced in the dissertation.

Established that Quercetine and Erbisol have positively effects for activities phenotypic characteristics of immune cells and their functional activity, contribute cytokinins spectrum normalization - the main members of psoriasis immunocytokinogenesis. In result the term of treatment is reduction and the term of remission is prolongation.

Key words: psoriasis, clinical diagnostics, immune diagnostics, complex treatment, Quercetine, Erbisol.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БТ - базова терапія

ІЛ - інтерлейкіни

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ІВЛ - індекс взаємодії лімфоцитів

ІФА - імуноферментний аналіз

МКАТ - моноклональні антитіла

ПХ - псоріатична хвороба

ФНП (TNF) - фактор некрозу пухлин

ЧАЕС - Чорнобильська атомна електростанція

CD - кластер диференціювання

HLA - лейкоцитарний антиген людини

ICAM - молекула міжклітинної адгезії

IFN-γ - інтерферон-γ

Ig - імуноглобулін

IL - інтерлейкін

NK - природні кіллери

PASI - індекс площі та тяжкості псоріазу

PUVA (ПУВА) - псоралени + ультрафіолет спектру А

Th1 - Т-лімфоцити-хелпери 1

Th2 - Т-лімфоцити-хелпери 2

VCAM - молекула судинної клітинної адгезії