

На правах рукописи

СТРИГА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА
С УЧЕТОМ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
СЕЗОННЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Томск)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Дмитрук Вадим Степанович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Позднякова Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент

Правдина Ольга Валерьевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Новокузнецк)

Защита диссертации состоится «____» _____ 2011 года в ____ часов на заседании диссертационного совета ДМ208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «____» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Холодный и влажный климат увеличивает процент лиц, болеющих псориазом, особенно это касается его тяжелых форм. В условиях Сибирского региона, Скандинавских стран показатель заболеваемости псориазом составляет 8 % – 9 % [Милевская С. Г., 1996; Фицпатрик Т. и соавт., 1999; Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. и соавт., 2007; Guenther L, 2000; Krueger G. G., Feldman S. R., 2000].

У больных псориазом определяются разнообразные нарушения в иммунном статусе: количественные и функциональные изменения иммунокомпетентных клеток; нарушения неспецифических факторов защиты; наличие бактериальной или микотической сенсibilизации, признаки активации комплемента, циркулирующих иммунных комплексов. Оценка состояния иммунной системы позволяет наиболее информативно охарактеризовать стадии активности патологического процесса при псориазе, типы его течения и определить наиболее эффективные методы терапии [Мордовцева В. Н., Цветкова Г. М., 1992; Балтыбаев М. К., Хамидов Ш. А., 1996].

Применение препаратов иммуномодулирующего действия позволяет устранить негативные изменения в иммунной системе больных псориазом, но используемая иммуносупрессорная терапия (цитостатики, ФХТ и др.) не всегда оказывается эффективной, кроме того, она обладает множеством побочных воздействий в целом на организм пациента [Кунгуров Н. Н., Филимонкова Н. А., Тузанкина И. А., 2002].

Временная организация иммунной системы, выражающаяся в суточных и сезонных биоритмах ее отдельных параметров, синхронизированных между собой – установленный факт. Эта организация представляет собой комплекс миграционных, пролиферативных и дифференцировочных процессов, связанных метаболическими путями и обладающих эволюционно закрепленными ритмами [Гвинер Э., 1984].

Наиболее важным физиологическим регулятором биоритмов является гормон эпифиза – мелатонин. Мелатонину отводится важная роль фактора неспецифической защиты. Имеется большое количество работ, которые указывают на регулирующее влияние мелатонина на функции иммунной системы [Бутенко Г. М., Лабунец И. Ф. и соавт., 2004; Арушанян Э. Б., 2005; Левин Я. И., 2005].

Учет временных факторов при любых лечебных воздействиях и знание временной организации физиологических процессов в организме больного псориазом позволит увеличить эффективность лечения и вовремя проводить профилактику рецидивов заболевания [Моисеева Н. И., Сысуев В. М., 1981; Мур-Ид М., Салзмен Ф., 1984].

Цель исследования. Оптимизировать терапию псориаза с учетом выявленных закономерностей изменения иммунитета у пациентов с различными сезонными вариантами обострений заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить закономерности изменений иммунологических показателей в течение года у больных псориазом с различными вариантами сезонных обострений.

2. Оценить связь индекса PASI с изменяющимися иммунологическими показателями в течение года у больных псориазом с различными вариантами сезонных обострений.

3. Определить влияние на иммунологические показатели лечения с применением экзогенного мелатонина у больных псориазом с различными вариантами сезонных обострений.

4. Дать сравнительную оценку ближайших и отдаленных результатов стандартного лечения и стандартного лечения с применением экзогенного мелатонина у больных псориазом с различными вариантами сезонных обострений.

Научная новизна. Впервые изучены закономерности изменений клинико-иммунологических показателей в течение года у больных псориазом с различными сезонными вариантами заболевания. При весенне-летнем варианте зафиксировано повышение количества CD4+ на 37,8 %, ЦИК на 145,5 %, иммунорегуляторный индекс повышен на 102 %. При осенне-зимнем варианте псориаза отмечено увеличение уровня CD4+ на 40,2 %, ЦИК на 219 %, CD25+ на 45 %, иммунорегуляторный индекс вырос на 104 %, также зарегистрировано повышение IgG на 30,6 % и IgM на 122,8 %.

Установлено, что включение экзогенного мелатонина в комплексную терапию псориаза привело к нормализации иммунологических показателей: CD4+, CD25+, ИРИ, IgG, IgM и ЦИК, способствовало снижению индекса PASI и увеличило длительность ремиссии заболевания. При весенне-летнем варианте псориаза индекс PASI снизился на 19,4 % и сохранялся достоверно ниже на 18,4 %, при осенне-зимнем варианте заболевания индекс PASI уменьшился на

37 % и сохранялся достоверно ниже на 32,5 %, по сравнению с показателями индекса у пациентов, получавших стандартную терапию без применения адаптогена.

Практическая значимость работы. На основании данных, полученных в результате исследования, определены дополнительные критерии оценки тяжести псориатического процесса с использованием показателей клеточного, гуморального иммунитета и показателей ЦИК, что позволило разработать практические рекомендации по применению адаптогена экзогенного мелатонина – Мелаксена в комплексной терапии больных вульгарным псориазом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных псориазом патологические изменения иммунитета предшествуют появлению клинической симптоматики и определяются при различных вариантах сезонных обострений, но наиболее выражены у пациентов с осенне-зимним вариантом течения заболевания.

2. Тяжесть клинических проявлений вульгарного псориаза находится в прямой зависимости от выраженности изменений в иммунной системе больных с различными вариантами сезонных обострений.

3. Комплексный метод лечения, включающий экзогенный мелатонин – адаптоген с иммуномодулирующим действием, применяемый при различных сезонных вариантах обострения псориаза, позволяет нормализовать иммунологические показатели, повысить эффективность терапии и увеличить сроки ремиссии заболевания.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации представлены и доложены на межрегиональных научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы дерматологии и венерологии» (Кемерово, 2003, 2006); «Актуальные вопросы дерматологии и венерологии» (Томск, 2006); «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматокосметологии», посвященной памяти профессора Гиндельзона И. Я. (Красноярск, 2006); «Развитие дерматовенерологической службы в республике Бурятия» (Улан-Удэ, 2007); обсуждены на заседаниях Томского, Кемеровского, Алтайского и Омского филиалов Российского общества дерматовенерологов, на заседаниях кафедры кожных и венерических болезней Сибирского государственного медицинского университета (Томск 2006, 2007, 2008гг).

Внедрение. Разработанный способ лечения больных псориазом с различными вариантами течения с учетом изменений показателей иммунитета в

течение года внедрены в лечебную практику стационарного отделения клиники кожных и венерических болезней Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), в лечебный процесс стационарных и амбулаторно-поликлинических отделений Государственного учреждения здравоохранения «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Кемерово), в учебный процесс кафедры дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов исследования. Получен патент № 2391978 «Способ лечения псориаза».

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, описания собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и указателя литературы. Работа изложена на 110 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 таблицами и 18 рисунками. Указатель литературы состоит из 240 источников (160 отечественных и 80 иностранных авторов).

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован автором лично.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета.

Для достижения поставленной цели методологически были выделены два блока исследований иммунологический и клинический.

В программу исследования вошли 82 больных псориазом. На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы. В 1 группу вошли 32 человека с весенне-летним обострением псориаза. Во 2 группу вошли 50 человек с осенне-зимним обострением псориаза. У всех больных патологический процесс на коже был легкой и средней степени тяжести. В 1-й и 2-й группах в течение года (апрель, июль, октябрь, январь) проводили сезонные исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также индекса PASI. Во время данного исследования всем больным с обострением проводилась стандартная терапия без применения иммуномодуляторов.

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых людей из числа добровольцев, у которых определялись показатели иммунитета в те же месяцы, что и у больных.

На втором этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы: 1А – 16 больных, 1В – 16 больных: с весенне-летним обострением; 2А – 25 больных и 2В – 25 больных: с осенне-зимним обострением псориаза.

Пациенты из групп 1А и 2А в период сезонного обострения заболевания получали стандартную терапию: гипосенсибилизирующие препараты, антигистаминные средства, витамины и местное лечение в виде кератолитических и индифферентных мазей. Больные из групп 1В и 2В в период сезонного обострения одновременно со стандартной терапией получали препарат Мелаксен.

Пациенты были обследованы и пролечены в ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер» в период с 2002 по 2008гг. Иммунологические исследования проводились в иммунологической лаборатории МУЗ ККДЦ (главный врач Г. И. Колпинский). Все исследования были проведены с учетом нормативных документов и одобрены комитетом по биомедицинской этике Сибирского государственного медицинского университета.

Критерии включения: информированное согласие пациента на проведение исследований, клинически подтвержденный диагноз вульгарный псориаз легкой и средней степени тяжести, с частотой обострений не более 1 раза в год; возраст 20 – 50 лет.

Критерии исключения: аллергические и аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; сахарный диабет; эпилепсия и другие психические заболевания; прием иммуномодулирующих препаратов других групп; беременность и лактация.

Материалом исследования для определения основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител (CD3, CD4, CD 8, CD16, CD72) послужила сыворотка венозной крови.

С целью оценки клинической эффективности проводимой терапии использовали индекс PASI, с помощью которого определяли площадь пораженной поверхности тела и интенсивность основных клинических проявлений псориаза: эритемы, инфильтрации, шелушения и зуда.

Выраженность симптомов псориаза оценивалась по бальной системе. Индекс PASI: от 0 до 10 баллов – легкое течение псориаза; от 10 до 50 баллов – средней тяжести псориаз; более 50 баллов – соответствует тяжелому течению псориаза. Критерием клинической эффективности назначенного лечения являлось уменьшение показателей PASI: на 75 % и более от исходного показателя – выраженное улучшение клинической картины; на 74–50 % – удовлетворительное улучшение; на 49–25 % – незначительное улучшение; менее 25 % – без видимого улучшения. Суммарный итоговый индекс PASI равен сумме локальных и может изменяться от 0 до 72 баллов [Кочергин Н. Г., Игнатъев Д. В., 2005].

Лабораторное исследование, определяющее основные классы иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови, проводилось методом радикальной иммунодиффузии в геле [Manchini, 1965]. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови основано на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3 % полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата [Барановский П. В. и соавт., 1982]. Определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD72) проводили с помощью иммунофлюоресцентного метода.

Методы лечения. Стандартная терапия включала в себя назначение гипосенсибилизирующих препаратов, антигистаминных средств, витаминов. Раствор натрия тиосульфата 30 % по 10,0 мл внутривенно, ежедневно № 10; таб. Супрастин 25 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки, ежедневно № 20; кислота никотиновая 1 % по 1,0 мл внутримышечно, ежедневно № 10; местное лечение 1 % салициловая мазь или крем Унны. Отличие в лечении заключалось в том, что в 1А и 2А группах пациентам назначалась только стандартная терапия; в группах 1В и 2В пациентам в стандартную терапию включали препарат Мелаксен.

Лекарственный препарат Мелаксен сертифицирован в России (сертификат соответствия П-8-242 № 015325). Производитель: Unipharm, Inc (США). Характеристика. Синтетический аналог гормона шишковидной железы (эпифиза) мелатонина. Фармакологическая группа – адаптогенное средство. Фармакологическое действие: адаптогенное, седативное, снотворное, проявляет иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства. Рекомендации по применению: препарат принимали по 1,5 мг на ночь, за 30-40 минут до сна в течение 1 месяца.

Статистическая обработка результатов исследований. Результаты исследования осуществляли с использованием методов статистического анализа [Славин М. Б., 1989]. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова). Для каждой выборки вычисляли средневывборочные характеристики: $\bar{X}$ – среднее арифметическое, m – ошибка средней. Так как закон распределения случайных величин исследуемых показателей являлся нормальным (параметрическим), для сравнения средних величин изучаемых параметров использовали критерий Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества оказывалась $<5\%$ ($p < 0,05$). Для выявления функциональных взаимосвязей между группами изучаемых параметров применяли корреляционный анализ с вычислением рангового коэффициента Пирсона [Лакин Г. Ф., 1980; Гланц С., 1998; Боровиков В., 2001]. Статистический анализ работы выполнен на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2003 и «Statistica for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных псориазом чаще всего регистрировались случаи с длительностью заболевания более 10 лет: в 1 группе их количество составляло 18 (56,25 %), во 2 группе – 27 (54 %). Меньше всего в исследуемых группах было больных с длительностью псориаза менее года: в 1 группе их количество составляло 6 (18,75 %), во 2 группе – 4 (8 %). С длительностью заболевания от 1 года до 10 лет было 8 (25 %) больных в 1 группе и 19 (38 %) во 2 группе.

Таблица

Клиническая характеристика исследуемых групп

Клиническая характеристика больных	1 группа пациенты с весенне-летним обострением (n = 32)		2 группа пациенты с осенне-зимним обострением (n = 50)		Контрольная группа Здоровые (n = 50)
	1A (n = 16)	1B (n = 16)	2A (n = 25)	2B (n = 25)	
Возраст:					
от 20 до 30 лет		2 (12,5 %)	3 (12 %)	2 (8 %)	8 (16 %)
от 30 до 40 лет	8 (50 %)	7 (43,75 %)	8 (32 %)	12 (48 %)	22 (44 %)
от 40 до 50 лет	8 (50 %)	7 (43,75 %)	14 (56 %)	11 (44 %)	20 (40 %)
Пол:					
мужской	9 (56,25 %)	9 (56,25 %)	15 (60 %)	13 (52 %)	25 (50 %)
женский	7 (43,75 %)	7 (43,75 %)	10 (40 %)	12 (48 %)	25 (50 %)
Длительность заболевания:					
до 1 года	4 (25 %)	2 (12,5 %)	2 (8 %)	2 (8 %)	–
от 1 до 10 лет	3 (18,75 %)	5 (31,25 %)	10 (40 %)	9 (36 %)	
более 10 лет	9 (56,25 %)	9 (56,25 %)	13 (52 %)	14 (56 %)	

Среди сезонных вариантов псориаза преобладал осенне-зимний вариант, составляя в 1 группе 32 (40 %), во 2 группе 50 (61 %) больных. Пациентов со смешанным течением псориаза не было (табл.).

Проведенный анализ результатов исследования у здоровых добровольцев выявил, что показатели клеточного и гуморального иммунитета в течение года претерпевали сезонные колебания, которые характеризовались уменьшением соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров популяции лимфоцитов в зимний период с последующим их увеличением в весенне-летний сезон. При исследовании показателей гуморального иммунитета выявлены минимальные изменения всех видов исследуемых Ig в сыворотке крови – зимой, с последующим их повышением к летнему периоду.

С целью выявления отличий в клинико-иммунологических показателях обследовали больных псориазом с различными вариантами сезонных обострений: 1 группа – пациенты с весенне-летними проявлениями псориаза, 2 группа – пациенты с осенне-зимними проявлениями.

Показатели индекса PASI в 1 группе при каждом сезонном исследовании отличались друг от друга. Максимальное значение индекса PASI регистрировалось в летний период, минимальное – зимой. Летние и осенние показатели достоверно отличались от весенних ($p < 0,05$). Минимальные клинико-морфологические проявления во 2 группе определялись в летний период, с последующим ухудшением клинической картины осенью. Показатели индекса PASI весной достоверно отличны от индекса PASI в другие сезоны года ($p < 0,05$).

При проведенном исследовании выявлено, что большинство достоверных изменений в иммунной системе у больных псориазом 1 и 2 группы происходило в клеточном звене иммунитета. При этом максимальный дисбаланс показателей в 1 группе пациентов, в сравнении с показателями здоровых людей, приходился на летний период, а максимальный дисбаланс показателей во 2 группе – приходился на зимний период.

Выявлено повышение относительных показателей Т-хелперов (CD4+) лимфоцитов в крови у больных 1 группы в течение года, кроме осени (рисунок 1). Наибольшие величины в 1 группе зарегистрированы летом – в самый неблагоприятный в клиническом течении период заболевания. Сопоставляя показатели в 1 и контрольной группах видно, что они достоверно отличаются в течение всего года ($p < 0,05$). У пациентов из 2 группы зафиксирован резкий подъем Т-лимфоцитов (CD4+) летом, с максимальным

показателем в середине осени. Это повышение достоверно ($p < 0,05$) отличается от данных, полученных в контрольной группе в аналогичный период.

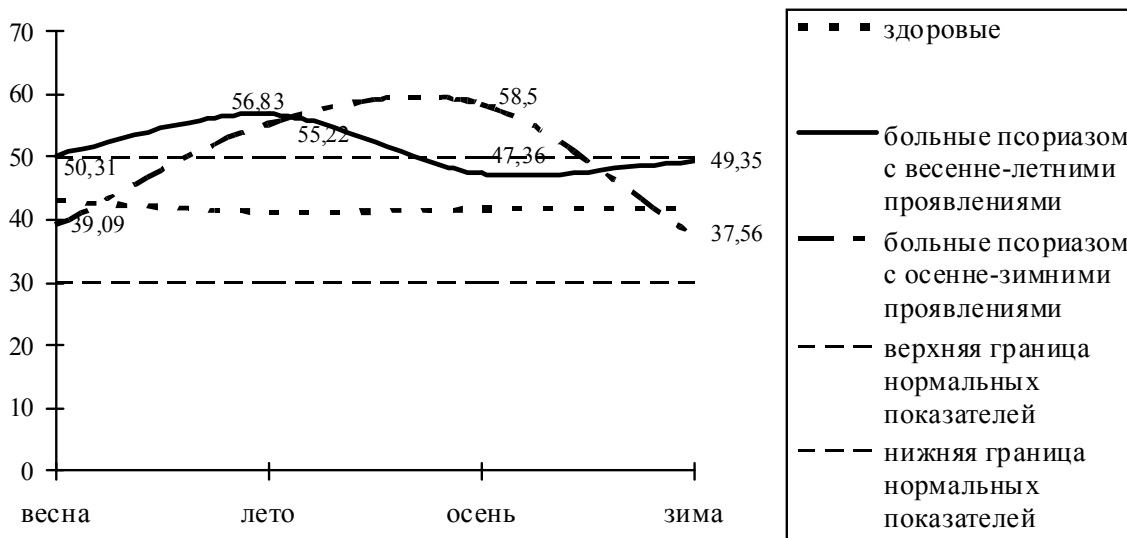


Рис. 1. Количество Т-хелперов (CD4+) в крови здоровых людей и больных псориазом в различные сезоны года (*10/мл)

Данные диаграммы на рисунке 2 свидетельствуют о резком повышении на 50 % и более соотношения иммунорегуляторного индекса в 1 группе, начиная с весеннего периода, достигая максимума летом, когда наблюдается наиболее неблагоприятное клиническое течение псориаза.

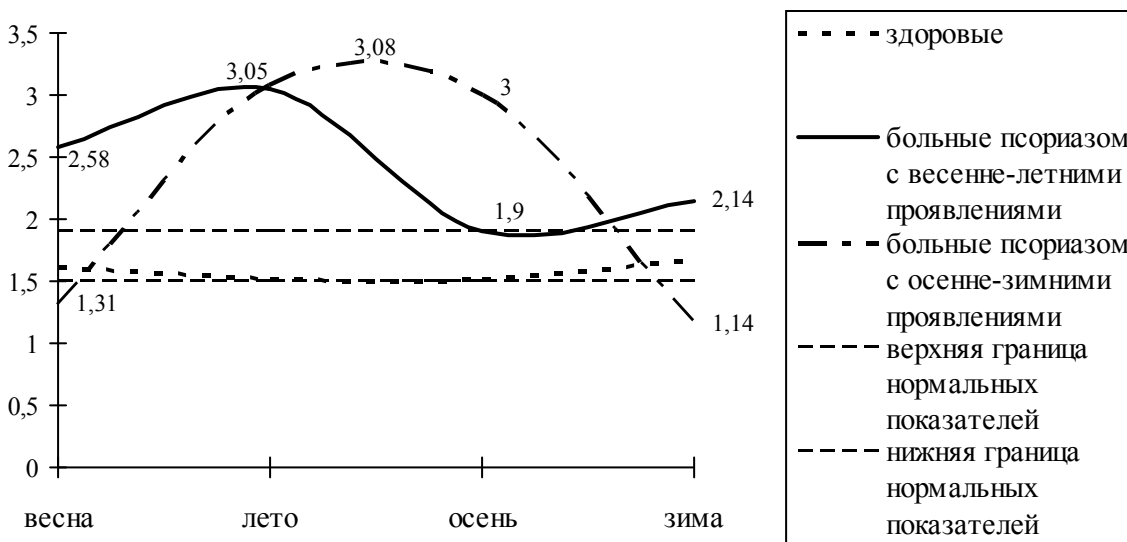


Рис. 2. Соотношение CD4+/CD8+ в крови здоровых людей и больных псориазом в различные сезоны года (*10/мл)

В летнее время года данный показатель достоверно ($p < 0,05$) отличался от контрольных цифр. Рост ИРИ наглядно отображает резкое снижение супрессивной функции Т-звена иммунной системы. Основной период дисбаланса клеточного иммунитета у больных 2 группы приходится на летне-осенний период, когда чаще всего повторяется рецидив заболевания. При этом

повышение соотношения CD4+/CD8+ имеет достоверный характер в сравнении с контрольной группой в течение года, кроме весны ($p < 0,05$).

Сезонные колебания относительного числа Т-клеток с низкоаффинными рецепторами для интерлейкина-2 (CD25+) на рисунке 3 имеют противоположенные направления. Уровень (CD25+) в контрольной группе находился всегда в пределах нормы, а в 1 группе незначительно превышал верхнюю границу нормы в весенне-летний период. Межгрупповые различия в весенний, летний и зимний сезоны имели достоверный характер ($p < 0,05$).

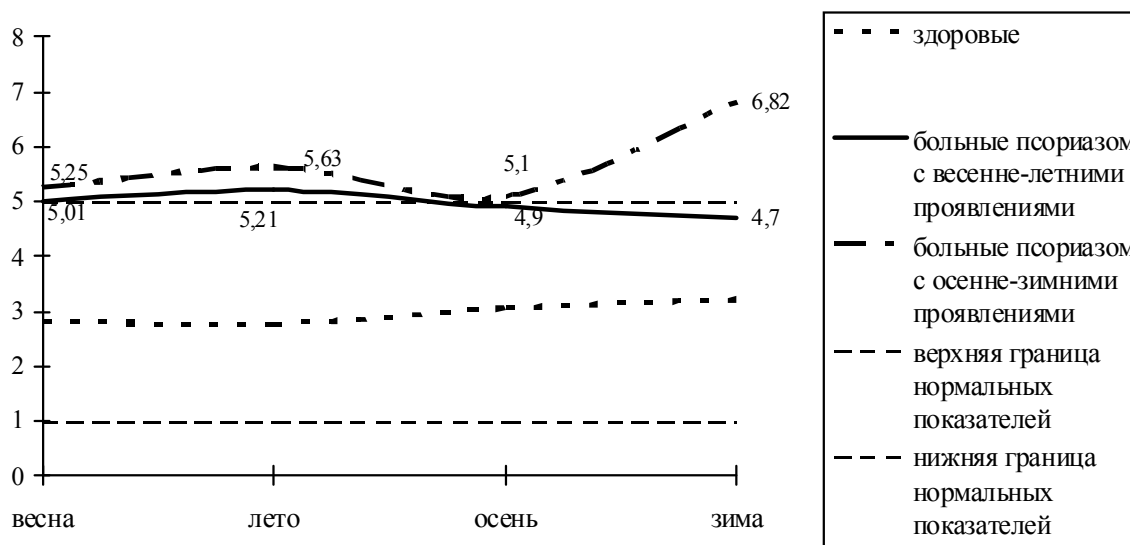


Рис. 3. Количество (CD25+) в крови здоровых людей и больных псориазом в различные сезоны года (*10/мл)

Количество Т-лимфоцитов (CD25+) в периферической крови у пациентов 2 группы на протяжении годового исследования превышало границы нормы. Достоверность отличий с контрольной группой регистрировалась во все сезоны года ($p < 0,05$).

Показатель IgG, в крови у пациентов 1 группы на рисунке 4, находился на одном уровне до осени, далее происходил подъём, превышая верхнюю границу нормального показателя, с последующим возвращением к исходным данным в зимне-весенний период.

В группе 2 выявлено резкое повышение IgG в летне-осеннее время года, с последующей нормализацией к концу зимы. При этом показатели у больных в 1 и во 2 группах статистически различались с данными контрольной группы ($p < 0,05$).

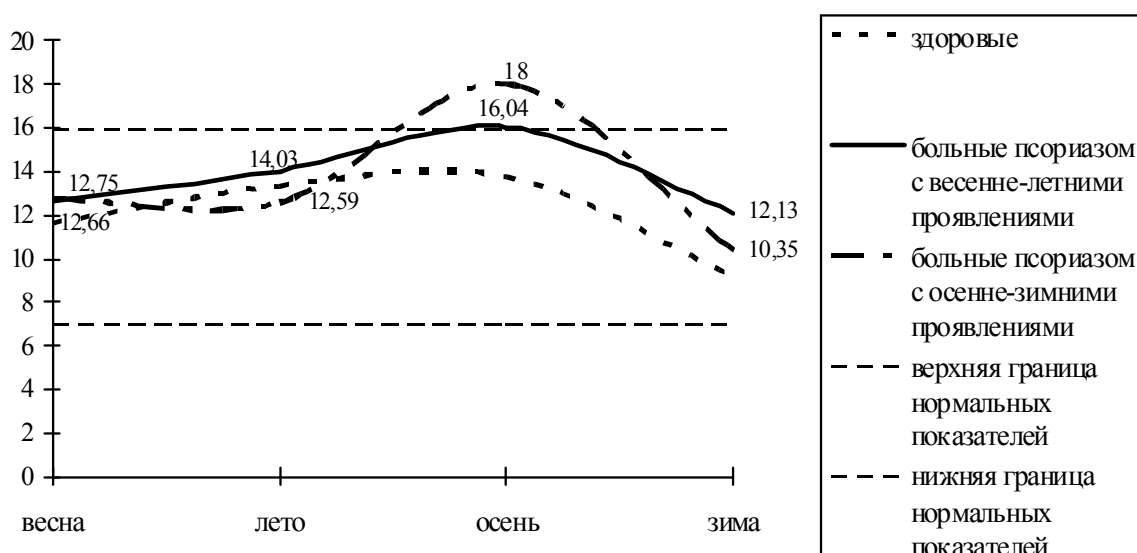


Рис. 4. Количество Ig G (мг/мл) в крови здоровых людей и больных псориазом в различные сезоны года (*10/мл)

При сравнении сезонных показателей IgM в 1 и контрольной группах на рисунке 5 достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Повышение IgM осенью и зимой зафиксировано у пациентов 2 группы.

В период снижения индекса PASI, происходит резкое падение данного показателя гуморального иммунитета. Максимальные показатели IgM отмечались у пациентов 2 группы в период прогрессирования болезни, они достоверно выше этих сезонных показателей у здоровых людей ($p < 0,05$).

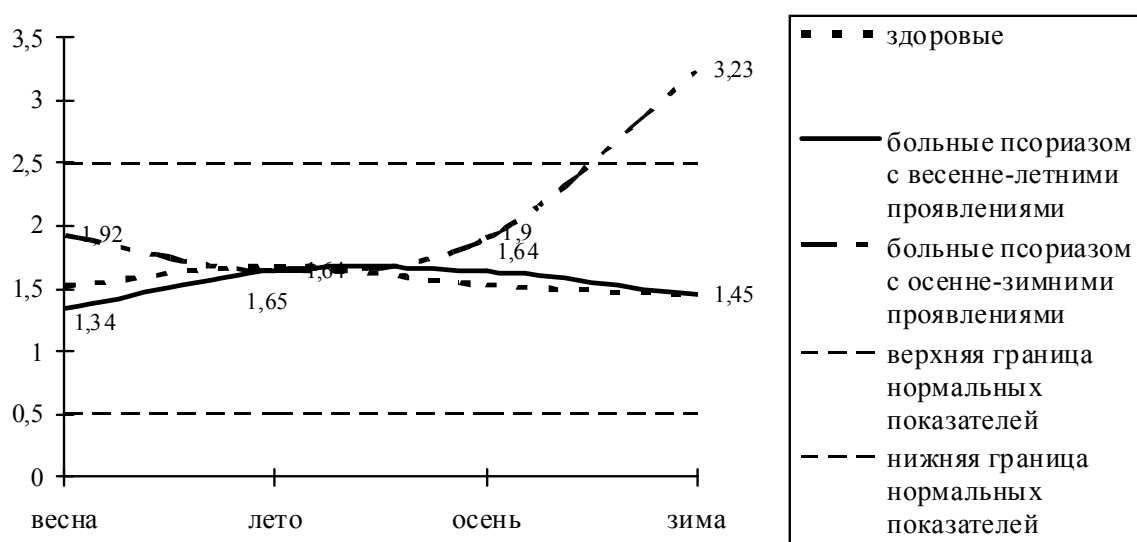


Рис. 5. Количество IgM (мг/мл) в крови здоровых людей и больных псориазом в различные сезоны года (*10/мл)

Максимальные величины ЦИК на рисунке 6 в 1 группе наблюдались в летний период и достоверно превышали показатели в контрольной группе ($p < 0,05$), затем к осени отмечено их резкое снижение с последующим подъемом зимой.

Во 2 группе пациентов уровень ЦИК повышается зимой и максимально возрастает к весне, в сравнение с показателями здоровых людей ($p < 0,05$). Зима – период ухудшения клинико-морфологических признаков в группе 2. В последующем в летнее время, зарегистрировано восстановление общего количества ЦИК до нормальных величин.

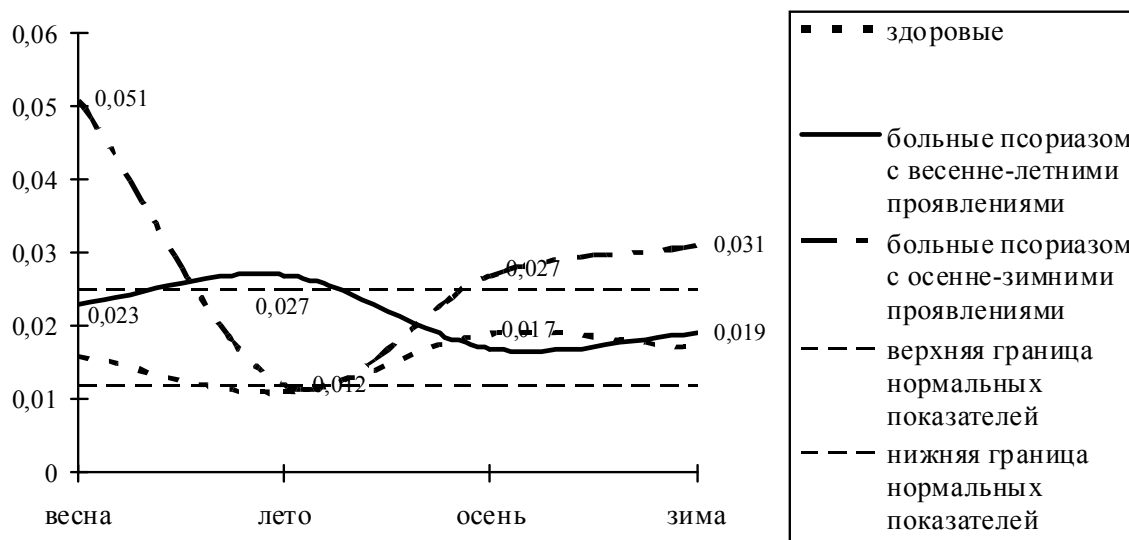


Рис. 6. Количество ЦИК (у.е.) в крови здоровых людей и больных псориазом в различные сезоны года (*10/мл)

Достоверных отличий уровня общего количества лейкоцитов, общего количества лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-киллеров/супрессоров, «естественных киллеров» НК-клеток (CD16+), В-лимфоцитов (CD72+), IgA в 1, 2 и контрольной группах, в течение года у исследуемых категорий больных не выявлено ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных 1 группы в период обострения псориаза выявлено нарушение физиологического баланса в Т-клеточном звене иммунитета. Дисбаланс происходил в соотношении Т-хелперов и Т-лимфоцитов (CD4+) с супрессивной функцией в пользу Т-лимфоцитов (CD4+). Отмечено увеличение процентного содержания Т-лимфоцитов (CD25+). В гуморальном звене иммунной системы максимальное количество ЦИК наблюдалось летом. У пациентов 2 группы отмечались схожие изменения в динамике иммунограммы. Наиболее неблагоприятные сезоны, со стороны клеточного иммунитета, характеризуются снижением относительно высокого уровня Т-хелперных лимфоцитов (CD4+) до нормальных пределов, при максимальных значениях Т-киллеров/супрессоров. Это приводит к повышению соотношения (CD4+/CD8+) в 2 и более раза летом и осенью, по сравнению с зимними показателями, при этом их резкий подъем начинается весной.

Увеличение относительного количества (%) Т-супрессоров предшествует клиническому улучшению. Т-супрессорный механизм подавления иммунных реакций является естественным механизмом гармонизации иммунного ответа, удерживающего его от чрезмерности [Шилов В. Н., 2001]. При псориазе, как видно из исследования, этот механизм нарушается и приводит к нарушениям в клеточно-опосредованном звене иммунного ответа с нарушением толерантности к собственным антигенам. Стимуляцию Т-хелперной активности можно связать с повышением синтеза интерлейкина-2, о чем косвенно свидетельствуют заметные изменения относительного числа Т-клеток с низкоаффинными рецепторами для интерлейкина-2 (CD25+). Этот феномен может быть связан с активацией иммунной системы во время ответа на антиген. Известно, что увеличение числа клеток с достаточной для выявления моноклональными антителами плотностью (CD25+) рецептора возникает при пролиферации Т-клеток под воздействием Т-клеточного ростового фактора интерлейкина-2. Естественные киллеры (NK-клетки) и В-лимфоциты в течение года претерпевают незначительные колебания в нормальном диапазоне.

При исследовании гуморального иммунитета выявлено, что на пике ухудшения клинической картины в группе 2 в осенне-зимний периоды увеличивался уровень иммуноглобулинов и ЦИК. Показатели IgA и IgG изменялись в течение года незначительно превышая норму, и их сезонные колебания носят противоречивый характер. Значения показателей уровня IgM и ЦИК в наиболее неблагоприятный осенне-зимний сезон повышены. Увеличение индекса PASI пропорционально увеличению значений данных параметров иммунной системы. Образование повышенного количества ЦИК свидетельствует о длительном контакте с избытком антигена и характерно для состояния иммунореактивности. В свою очередь ЦИК могут подавлять гуморальный и клеточный иммунитет, действуя на клетки, несущие Fc-рецепторы, и приводить к снижению количества Т-супрессоров. Проведенные собственные исследования подтвердили факт патологических отклонений большинства иммунологических показателей в крови у больных псориазом, в сравнении с показателями здоровых людей. При этом изменения показателей иммунитета у пациентов 1 группы имеют разнонаправленный характер по сравнению с показателями иммунитета у пациентов 2 группы.

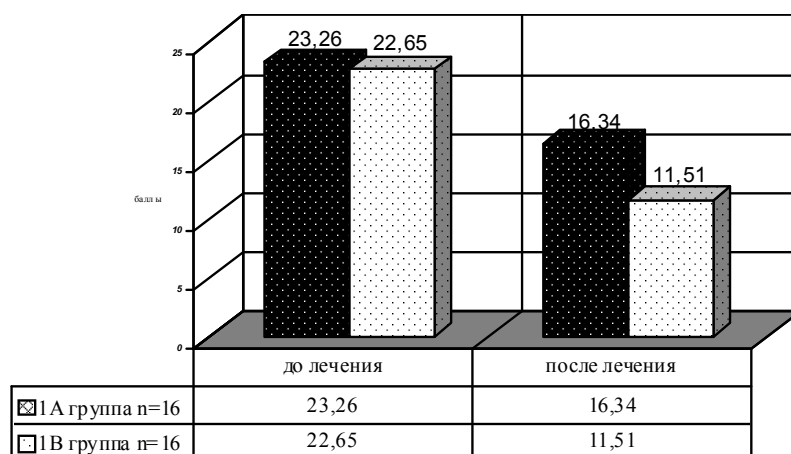
Площадь поражения кожи у больных псориазом коррелирует со степенью патологических отклонений в иммунитете (CD4+, CD4+/CD8+, ЦИК), чем выше уровень данных показателей, тем больше индекс PASI.

При псориазе развиваются нарушения в системе гуморального и клеточного иммунитета на различных уровнях. Немаловажную роль в этом играет снижение интерферонового ответа иммунокомпетентных клеток [Исаева Т. А., 2003].

Для иммунной системы характерна ритмичность функционирования, изменения которой при хронических заболеваниях способствуют снижению её адаптационных возможностей и могут приводить к рецидивам болезни. Поскольку ритмические колебания функций нейроэндокринной системы (тимус) и иммунной системы синхронизированы между собой, показана коррекция нарушений сезонных (циркальных) ритмов иммунитета у пациентов с псориазом с помощью адаптогена.

Исследования последних лет показали полиморфизм сдвигов в иммунной системе у пациентов при псориазе, что подтверждает необходимость индивидуализированного подхода к выбору иммунофармакологических средств. Перспективным в этом направлении представляется изучение и использование адаптогена с седативным и иммуномодулирующим действием, синтезированного мелатонина – Мелаксена.

Анализируя эффективность проводимого лечения в 1 и 2 группах, отмечено, что более выраженный терапевтический эффект наблюдался в группах больных, получавших одновременно со стандартным лечением экзогенный мелатонин.

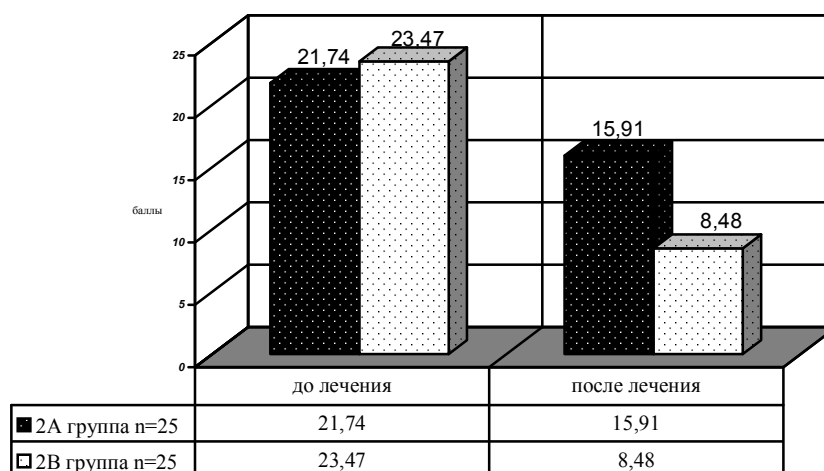


Примечания: * - достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI до и после лечения в одной группе; ** - достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI в группе 1А и 1В.

Рис. 7. Изменения индекса PASI у больных с весенне-летним вариантом течения псориаза при проведении стандартного лечения и лечения с экзогенным мелатонином

При этом в группе 1В индекс PASI уменьшился на 49,18 %, а в группе 1А, уменьшился на 29,75 % (рис. 7), в группе больных, получавших экзогенный мелатонин, зарегистрировано более выраженное снижение индекса PASI на 19,43 %.

В группе 2А индекс PASI снизился на 26,81 %, а в группе 2В индекс PASI уменьшился на 63,87 % (рис. 8). Зафиксировано более выраженное снижение индекса PASI на 37,06 % у пациентов в группе 2В, получавших Мелаксен. При этом было выявлено, что у больных 2 группы индекс PASI уменьшился в большей степени, чем у больных 1 группы.



Примечания: * - достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI до и после лечения в одной группе; ** - достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI в группе 2А и 2В.

Рис. 8. Изменение индекса PASI у больных осенне-зимним вариантом течения псориаза при проведении стандартного лечения и лечения с экзогенным мелатонином

Кроме клинической эффективности проводимого лечения наблюдалось восстановление иммунологических показателей. Основные патологические отклонения до начала лечения выявлены в клеточном звене иммунной системы: соотношение относительного числа Т-хелперных лимфоцитов к Т-супрессорам/киллерам ($CD4+/CD8+$) и количество Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к интерлейкину-2. На основании динамических изменений показателей иммунитета у больных псориазом оценивали иммуномодулирующий эффект экзогенного мелатонина. Снижение резко повышенного числа Т-хелперов ($CD4+$) при относительно низком количестве Т-супрессоров/киллеров приводило к нормализации баланса факторов клеточного иммунитета, выражающегося в соотношении ($CD4+/CD8+$) (рис. 9, 10).

Также положительным моментом являлось снижение относительного количества Т-лимфоцитов (CD25+), имеющих рецепторы к интерлейкину-2, после лечения с применением адаптогена. Максимальный иммунокорректирующий эффект наблюдался в группе 2В. Данный факт объясняется тем, что количество эндогенного мелатонина в организме человека в осенне-зимний период находится на минимальном уровне у (рис. 11).

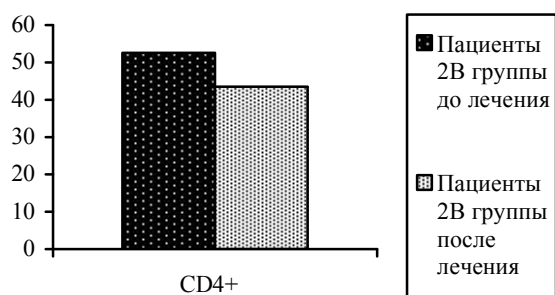


Рис. 9. Количество Т-хелперов (CD4+) у больных псориазом во 2В группе до и после лечения с применением экзогенного мелатонина

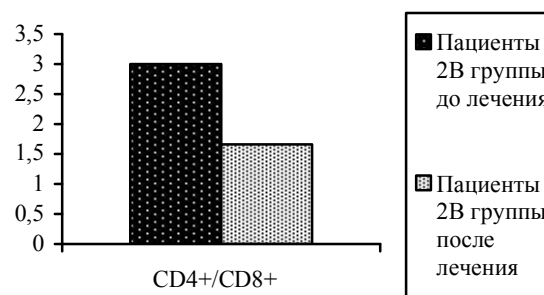


Рис. 10. Соотношение CD4+/CD8+ у больных псориазом во 2В группе до и после лечения с применением экзогенного мелатонина

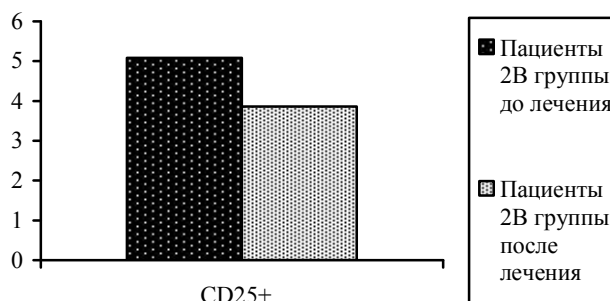


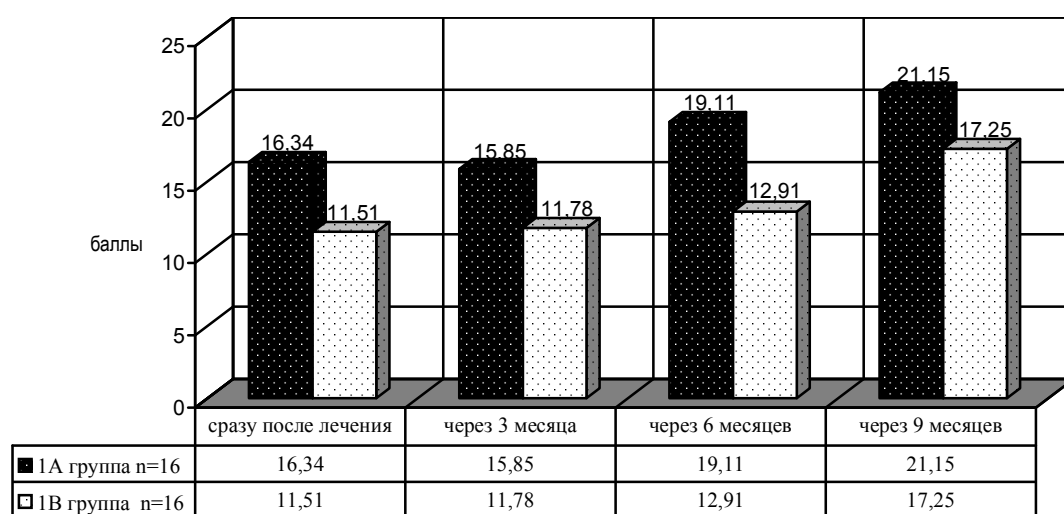
Рис. 11. Количество CD25+ у больных псориазом во 2В группе до и после лечения с применением экзогенного мелатонина

При проведенных исследованиях определено, что применение мелатонина, как иммуномодулятора, способствует нормализации показателей клеточного иммунитета, за счет увеличения количества Т-лимфоцитов с цитотоксически-супрессивными свойствами, при очевидных проявлениях иммунологического дисбаланса в виде увеличения соотношения (CD4+/CD8+). Увеличение количества Т-супрессорных лимфоцитов сдерживает нарастающие признаки иммунологической аутоагрессии, следствием которой является обострение заболевания. Полученные в работе результаты соответствуют литературным данным [Арушанян Э. Б., 2005; Анисимов В. Н., 2007; Парахонский А.П., 2007].

Отдалённые результаты лечения с применением мелатонина оценивались в группах 1 и 2 через 3, 6 и 9 месяцев после окончания лечения.

На рисунке 12 показана динамика индекса PASI у пациентов с весенне-летним обострением псориаза в течение 9 месяцев с контрольными точками через 3, 6, и 9 месяцев. В исследовании участвовали пациенты групп 1А и 1В.

Через 3 месяца индекс PASI достоверно ниже в группе 1В (соответственно: $11,78 \pm 0,44$ и $15,85 \pm 0,61$) ($p < 0,05$). Через 6 месяцев эта разница выглядит более значимо (соответственно: $12,91 \pm 0,77$ и $19,11 \pm 0,40$) ($p < 0,05$). Через 9 – в группе 1В принимавших мелатонин индекс PASI сохраняется достоверно ниже на 18,44 %, чем в группе пациентов 1А, без применения адаптогена (соответственно: $17,25 \pm 0,77$ и $21,15 \pm 0,40$) ($p < 0,05$).



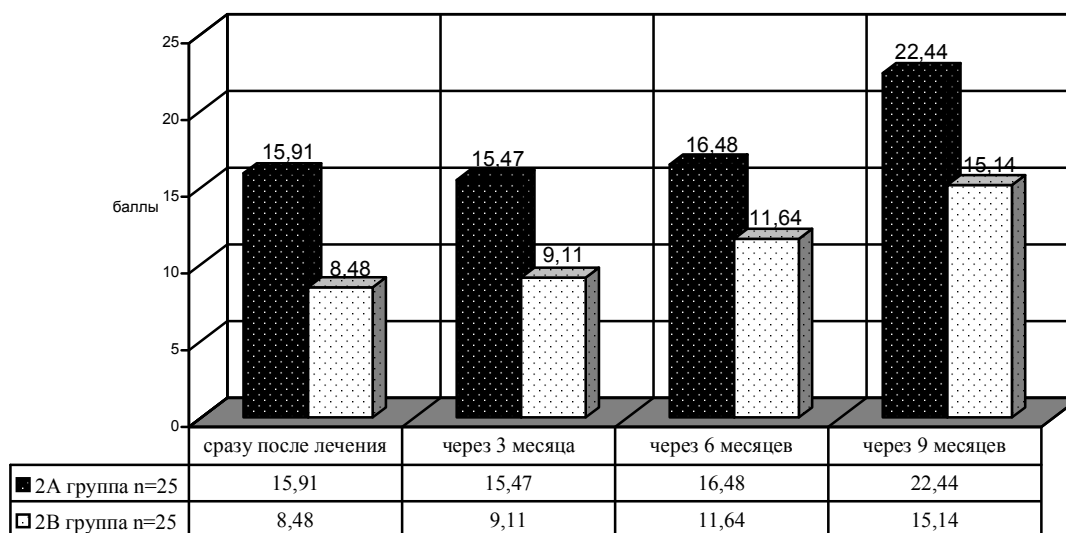
Примечания:* - достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI в группах получавших комплексное лечение с мелатонином и без мелатонина; **достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI внутри исследуемой группы и по истечению определенного срока (3, 6, 9 мес.).

Рис. 12. Отдаленные результаты терапии больных псориазом с весенне-летним вариантом течения при стандартном лечении и лечении с применением экзогенного мелатонина

Через 3 месяца индекс PASI в группе 2А был равен $15,47 \pm 0,81$ ($p < 0,05$), а в группе 2В с применением экзогенного мелатонина был достоверно ниже в этот период, и составлял $9,11 \pm 0,67$ балла (рис. 13). Через 6 месяцев индекс PASI в группе 2А, у пациентов, получавших стандартную терапию, данный показатель равнялся $16,48 \pm 0,93$ балла ($p < 0,05$), у пациентов в группе 2В – $11,64 \pm 0,78$ балла ($p < 0,05$). Через 9 месяцев после окончания лечения в группе 2В, с применением экзогенного мелатонина показатели индекса PASI держатся гораздо ниже – $15,14 \pm 0,68$ балла ($p < 0,05$), чем в группе 2А со стандартной

терапией, без применения адаптогена – $22,44 \pm 0,81$ балла ($p < 0,05$), (на 32,53 %).

При сравнении индекса PASI через контрольные отрезки времени видно, что более стойкая ремиссия наблюдается в группах 1В, 2В с применением экзогенного мелатонина.



Примечания: * - достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI в группах получавших комплексное лечение с мелатонином и без мелатонина; **достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей PASI внутри исследуемой группы и по истечению определенного срока (3, 6, 9 мес.).

Рис. 13. Отдаленные результаты терапии больных псориазом с осенне-зимним вариантом течения при стандартном лечении и лечении с применением экзогенного мелатонина

Восстановление показателей иммунитета до нормальных пределов позитивно отражается на клинической картине псориаза. Подтверждением этому факту являются зафиксированные при проведенных исследованиях достоверно более низкие показатели индекса PASI после лечения в группе с иммуномодулирующей терапией, а также по истечению 3, 6 и 9 месяцев после лечения. При корреляционном анализе исследуемых данных выявлена прямая зависимость влияния позитивных изменений в иммунитете на положительную динамику клинико-морфологических показателей у больных псориазом с различными вариантами сезонных обострений, что выражается в снижении индекса PASI.

Минимальное значение индекса PASI определяется в группе у пациентов с осенне-зимними проявлениями псориаза с применением экзогенного мелатонина в начальную фазу нарастания дисфункций иммунитета и клинических проявлений заболевания. Данный факт объясняется тем, что

количество эндогенного мелатонина в организме человека в осенне-зимний период находится на минимальном уровне.

Таким образом, включение в стандартное лечение псориаза аналога мелатонина экзогенного происхождения – Мелаксена, приводит к более выраженной нормализации иммунологических показателей у пациентов с осенне-зимними проявлениями псориаза и эффективнее влияет на исход заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У больных псориазом с различными сезонными вариантами течения имеются иммунологические изменения, характеризующиеся комбинированными нарушениями клеточного, гуморального иммунитета и повышением циркулирующих иммунных комплексов. При весенне-летнем варианте заболевания наблюдается увеличение количества CD4+ на 37,8 %, циркулирующих иммунных комплексов на 145,5 %, иммунорегуляторный индекс повышен на 102 %. При осенне-зимнем варианте псориаза уровень CD4+ увеличивается на 40,2 %, циркулирующих иммунных комплексов на 219 %, CD25+ на 45 %, иммунорегуляторный индекс возрастает на 104 %, также отмечается повышение IgG на 30,6%, IgM на 122,8%.

2. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью иммунологических сдвигов и индексом PASI.

3. Применение экзогенного мелатонина приводит к нормализации иммунологических показателей: CD4+, CD25+, иммунорегуляторного индекса, IgG, IgM и циркулирующих иммунных комплексов.

4. Включение экзогенного мелатонина в комплексную терапию псориаза способствует снижению индекса PASI и увеличению длительности ремиссии заболевания. При весенне-летнем варианте псориаза индекс PASI снижается на 19,4 % и сохраняется достоверно ниже на 18,4 %, при осенне-зимнем варианте заболевания индекс PASI уменьшается на 37 % и сохраняется достоверно ниже на 32,5 %, по сравнению с показателями индекса у пациентов, получавших стандартную терапию без применения адаптогена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты данного исследования позволяют применять Мелаксен в комплексной терапии псориаза, особенно больным с осенне-зимним вариантом течения заболевания. Пациентам при первых проявлениях псориаза одновременно со стандартной терапией, рекомендуется принимать адаптоген Мелаксен по 1,5 мг, за 30 – 40 минут до сна, на ночь, в течение 30 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дмитрук В. С., **Стрига Л. В.**, Солятова В. М. Биоритмологические характеристики иммунитета у больных псориазом // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2008. – № 2. – С. 24 – 27, автора – 0,17 п.л.
2. Солятова В. М., Дмитрук В. С., Зуев А. В., **Стрига Л. В.** КВЧ-терапия в комплексном лечении псориаза // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2009. – № 2. – С. 44 – 46, автора – 0,09 п.л.
3. **Стрига Л. В.**, Дмитрук В. С., Зуев А. В., Солятова В. М. КВЧ-терапия в лечении псориазического артрита // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2009. – № 4. – С. 92 – 94, автора – 0,09 п.л.
4. Дмитрук В. С., **Стрига Л. В.** Влияние мелатонина на состояние иммунитета при псориазе // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2009. – № 4. – С. 148 – 152, автора – 1,3 п.л.
5. Карталов М. Г., Мартова Г. В., Дмитрук С. И., Дмитрук В. С., **Стрига Л. В.**, Солятова В. М. Изучение фармакологических свойств и эффективности защитно-профилактического средства «Карталин» при лечении хронических дерматозов // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2007. – № 8. – С. 59, автора – 0,03 п.л.
6. Дмитрук В. С., Карталов М. Г., Мартова Г. В., Соколова В. М., **Стрига Л. В.** Клиническая эффективность средства «Карталин» при терапии псориаза // **Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии.** – 2007. – № 1. – С. 45, автора – 0,03 п.л.
7. Дмитрук В. С., Соколова В. М., **Стрига Л. В.**, Карталов М. Г., Мартова Г. В. Карталин – негормональное средство наружной терапии псориаза // **II Всероссийский Российский конгресс : тезисы.** – Санкт-Петербург, 2007. – С. 51, автора – 0,03 п.л.
8. Соколова В. М., Дмитрук В. С., **Стрига Л. В.**, Карталов М. Г., Мартова Г. В. Альтернативный подход к наружной терапии псориаза // **Актуальные вопросы дерматовенерологии : тезисы конференции.** – Иркутск, 2004. – С. 88, автора – 0,03 п.л.
9. **Стрига Л. В.**, Соколова В. М., Дмитрук В. С. Сезонные колебания показателей иммунитета у больных псориазом // **Актуальные вопросы дерматовенерологии : тезисы научно-практической конференции, посвященной**

памяти профессора Гидельзона И. Я. – Красноярск, 2006. – С. 150, автора – 0,04 п.л.

10. **Стрига Л. В.,** Дмитрук В. С., Левицкая Н. С., Карталов М. Г., Мартова Г. В. Наружная терапия атипичных форм псориаза // Актуальные вопросы дерматовенерологии : тезисы научно-практической конференции, посвященной 60-летию Кемеровского ОКВД. – Кемерово, 2003. – С.62, автора – 0,03 п.л.

11. **Стрига Л. В.,** Соколова В. М., Дмитрук В. С. Коррекция отклонений иммунитета йодантипирином у больных псориазом // Актуальные вопросы дерматовенерологии : тезисы научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Гидельзона И. Я. – Красноярск, 2006. – С.149, автора – 0,04 п.л.

12. Дмитрук В. С., **Стрига Л. В.,** Соколова В. М., Белов Е. Г. Сезонные колебания показателей иммунитета у больных псориазом и их коррекция // Актуальные вопросы дерматовенерологии : материалы региональной научно-практической конференции. – Кемерово, 2006. – С.77, автора – 0,03 п.л.

Пат. № 2391978 РФ. Способ лечения псориаза / Дмитрук В. С., **Стрига Л. В.** – Заявка 2008149210/14; 12.12.2008; опубл. 20.06.2010.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
Ig	– иммуноглобулины (A, G, M)
PASI	– Psoriasis Area and Severity Index
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс