

# Вплив комплексного патогенетичного лікування на деякі показники системи імунітету хворих на обмежену склеродермію

Горбунцов В. В., Романенко К. В., Дюдюк А. Д.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

На тлі комплексної патогенетичної терапії обмеженої склеродермії спостерігається підвищення ефективності лікування у 2,2 разу, а також певне відновлення параметрів системи імунітету, що залежить від тяжкості (поширеності) перебігу хвороби, визначається наявністю динаміки кількості клітин з рецепцією *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD38+*, *CD95+*, концентрацій *IgA*, *IgG*, *IgM*, ЦІК, збільшенням *IL2*, *IL4*, *IL10*, зменшенням *IL6*, *TNF $\alpha$* , АТ до ДНК, що більш значно виражено у хворих 1 (основної) групи у порівнянні з хворими 2 групи (традиційного лікування).

**Ключові слова:** склеродермія обмежена, показники системи імунітету, вплив лікування.

Патогенез обмеженої склеродермії вивчено надто недостатньо, і багато питань залишається нез'ясованими [1, 3]. Особливе значення надається імунним розладам з дисбалансом цитокінової мережі [4]. Визначення клініко-патогенетичної значущості імунологічних зрушень дозволить більш надійно контролювати хід патогенетичної терапії захворювання, яка заснована на відновленні імунних порушень.

**Мета дослідження** – визначити вплив комплексного лікування на показники гуморальної, клітинної ланок системи імунітету та цитокінової мережі у хворих на обмежену склеродермію.

**Матеріал та методи дослідження.** Під клініко-лабораторним спостереженням знаходилось 122 пацієнти з обмеженою склеродермією, серед них:

- 60 % – з бляшковою склеродермією (БС);
- 35 % – із склероатрофічним ліхеном (СЛ);
- 5 % – з атрофодермією Пазіні–П'єрні (АД);

вік пацієнтів – від 23 до 65 років, давність захворювання – від 2 місяців до 23 років. У всіх хворих осередки ураження знаходились у стадії еритеми і набряку, або ущільнення (склерозу).

Хворих за принципом незалежної вибірки було розподілено на 2 групи:

- 1 група (основна,  $n = 62$ ) отримувала традиційне медикаментозне лікування у поєднанні з донатором *NO* аргініном, антиагрегантом пентоксифіліном, поліферментною сумішшю (ПФС) ензимотерапії вобензимом і вузькосмуговою фототерапією;

- 2 група (порівняльна,  $n = 60$ ), якій проводили тільки традиційне медикаментозне лікування; порівняльна група не відрізнялась за критерієм Макнемара–Фішера від основної за такими показниками як стать, вік, давність і форма захворювання, а також місцева активність.

Традиційне медикаментозне лікування містило:

- пеніцилін, що впливає на колагеноутворення;
- протизапальні препарати (Делагіл або Плаквеніл);
- вазоактивні препарати (ксантинолу нікотинат);
- репаранти та регенеранти (Солкосерил);
- гепатопротектори (Есенціале форте Н);
- вітаміни (Аевіт);
- ферментні препарати – у стадії склерозу (Лідаза);
- зовнішні засоби (гепаринова та кортикостероїдні мазі; на вогнища атрофії шкіри – гель Солкосерил).

Усі пацієнти 2 (порівняльної) групи отримували по 2-3 курси традиційної терапії з інтервалом 2-3 місяці.

У хворих 1 (основної) групи додатково використовували:

- препарат аргініну Тівортін аспаратат для перорального прийому – по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу (максимальна доза на добу – 8 г) впродовж 30 діб;
- Вобензим – по 4 драже, або Флогензим – по 2 драже 3 рази на добу впродовж 1 місяця;
- вузькосмугову фототерапію, на курс 15-30 процедур;
- (замість ксантинолу нікотинату) пентоксифілін (Трентал, Агапурин) перорально – по 300 мг на добу в 3 прийоми на протязі 30 днів.

Для проведення вузькосмугової фототерапії (*NB-UVB*, 311 нм) використовували панель з лампами *GH-8-ST* (виробництво ФРН) з силою опромінення 8,78 мВт/см<sup>2</sup>, максимальною разовою дозою – 3,3 Дж/см<sup>2</sup> та довжиною хвилі 311 нм [2].

Початкові дози *UVB*-опромінення варіювали від 0,182 до 0,413 Дж/см<sup>2</sup> (медіана – 0,30), максимальні дози – від 1,303 до 2,957 Дж/см<sup>2</sup> (медіана – 2,0), курсові дози – від 25,318 до 57,457 Дж/см<sup>2</sup> (медіана – 45,0). На курс лікування хворі отримували від 15 до 30 процедур (медіана – 25).

Дослідження складу популяцій і субпопуляцій мононуклеарів у сироватці крові проводили методом непрямой імунофлюоресценції. Були використані панелі комерційних моноклональних антитіл *CD3+*, *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD22+*, *CD25+*, *CD38+*, *CD95+*. Використовуючи біохімічні аналізатори “*BS-200*” (КНР) і “*Olympus-AU-640*” (Японія), у сироватці крові вивчали показники *IgA*, *IgG*, *IgM* і ЦІК. В якості контролю імунологічні дослідження виконано у 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків у віці 18-63 років).

Статистичний аналіз отриманих результатів досліджень проведено з використанням комп’ютерного кореляційного, регресійного, одно- (*ANOVA*) і багатофакторного (*ANOVA/MANOVA*) дисперсійного аналізу (ліцензійна програма «*Statistica-Stat-Soft*», США). Оцінювали середні значення (*M*), їх похибки (*m*), стандартні відхилення (*SD*), коефіцієнти кореляції (*r*), дисперсії (*D*); використовувалися критерії Стьюдента (*t*), Уїлкоксона-Рао (*WR*), Макнемара-Фішера ( $\chi^2$ ); розраховувалася вірогідність статистичних показників (*p*).

**Отримані результати та їх обговорення.**

Комплексна вузькосмугова фототерапія в цілому добре переносилася хворими. Побічні ефекти відзначено у 12 (19,4 %) хворих, які вказували:

- на сухість шкіри – 7 (11 %) хворих;
- на дискомфорт – три (5 %) хворих.

У двох (3,2 %) хворих на склероатрофічний ліхен у середині курсу фототерапії в окремих осередках ураження з’явилися поодинокі пухири, котрі зникали після тимчасової відміни процедур. У більшості хворих до кінця курсу випромінювань формувалася фотоіндукована пігментація шкіри («засмага»), зникаюча за декілька місяців після закінчення лікування.

У процесі традиційного медикаментозного лікування хворих 2 групи побічні ефекти спостерігались у 22 (37 %) хворих, серед яких:

- у 19 (32 %) хворих відзначено токсико-алергічні реакції;
- у трьох (5 %) – диспептичні явища.

У цілому, статистично частіше виявляли:

- у 1 групі – сухість шкіри ( $\chi^2= 7,19, p = 0,007$ );
- у 2 групі – токсико-алергічні реакції ( $\chi^2= 23,26, p < 0,001$ ).

Констатовано підвищення ефективності комплексної патогенетичної терапії хворих 1 групи у 2,2 разу ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з хворими 2 групи традиційного лікування.

У процесі комплексного патогенетичного лікування хворих на обмежену склеродермію 1 групи констатовано достовірні зміни параметрів у сироватці крові, а саме (Табл. 1):

- зменшення:

- 1) *IgM* – на 11 % ( $t = 4,62, p < 0,001$ );
- 2) *IgG* – на 9 % ( $t = 4,96, p < 0,001$ );
- 3) ЦІК – на 18 % ( $t = 3,75, p < 0,001$ );
- 4) числа клітин з рецепцією *CD25+* – на 25 % ( $t = 2,49, p = 0,016$ );
- 5) числа клітин з рецепцією *CD95+* – на 14 % ( $t = 5,67, p < 0,001$ );

- підвищення:

- 1) *T*-хелперів – на 33 % ( $t = 3,76, p < 0,001$ );
- 2) *T*-супресорів – на 33 % ( $t = 4,44, p < 0,001$ );
- 3) *CD16+* – на 25 % ( $t = 4,17, p < 0,001$ ).

Багатофакторний *ANOVA* демонструє вірогідний вплив на інтегральну динаміку параметрів імунітету поширеності обмеженої склеродермії ( $WR = 1,58, p = 0,048$ ), а за даними кореляційного аналізу встановлено обернений зв’язок динаміки вмісту *IgM* з вихідною тяжкістю (поширеністю) перебігу захворювання ( $r = - 0,242, p = 0,040$ ).

Таблиця 1 - Показники системи імунітету у хворих на обмежену склеродермію 1 (основної) групи до та після лікування ( $M \pm SD \pm m$ )

Показники	Розмірність	Етап обстеження		Відмінності	
		до лікування ( <i>n</i> = 62)	після лікування ( <i>n</i> = 62)	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>IgA</i>	ммоль/л	2,4±0,71±0,09	2,6±2,33±0,31	0,60	0,549
<i>IgM</i>	ммоль/л	1,8±0,72±0,10	1,6±0,62±0,08	4,62	<0,001
<i>IgG</i>	ммоль/л	15,0±4,98±0,67	13,6±4,30±0,57	4,96	<0,001
ЦІК	в. о.	79,6±61,86±8,27	64,9±49,52±6,62	3,75	<0,001
<i>CD3+</i>	г/л	0,8±0,44±0,06	0,8±0,43±0,06	1,92	0,059
<i>CD4+</i>	г/л	0,3±0,17±0,02	0,4±0,19±0,03	3,76	<0,001
<i>CD8+</i>	г/л	0,3±0,20±0,03	0,4±0,19±0,03	4,44	<0,001
<i>CD16+</i>	г/л	0,4±0,24±0,03	0,5±0,23±0,03	4,17	<0,001
<i>CD22+</i>	г/л	0,7±0,22±0,03	0,7±0,30±0,04	0,66	0,513
<i>CD25+</i>	г/л	0,4±0,23±0,03	0,3±0,22±0,03	2,49	0,016
<i>CD38+</i>	г/л	0,4±0,26±0,04	0,4±0,27±0,04	1,85	0,061
<i>CD95+</i>	г/л	0,7±0,22±0,03	0,6±0,20±0,03	5,67	<0,001

У 2 групі хворих на обмежену склеродермію (Табл. 2) на тлі традиційного лікування встановлено достовірне збільшення на  $\frac{1}{4}$  показників числа клітин з рецепцією  $CD4+$  та  $CD8+$  (відповідно,  $t=2,14, p=0,047$  та  $t=2,22, p=0,040$ ) при пригніченні на 14 % імуніцитів  $CD95+$  ( $t=2,47, p=0,025$ ). Дисперсійний аналіз Уїлкоксона–Рао не засвідчив будь-якої суттєвої динаміки інтегральних значень системи імунітету в процесі традиційної патогенетичної терапії ( $WR=0,73, p=0,738$ ). Разом з тим, як і у разі 1 групи хворих на обмежену склеродермію, має місце певний зв'язок з лікуванням динаміки параметрів  $IgM$ -емії, про що свідчить однофакторний  $ANOVA$  ( $D=4,52, p=0,017$ ). Окрім того, існує

обернена кореляція між характером зрушень загальної чисельності у крові  $T$ -лімфоцитів (клітин  $CD3+$ ) з поширеністю обмеженої склеродермії ( $r=-0,386, p=0,045$ ).

За даними табл. 3, після лікування:

- вміст регуляторних цитокінів  $IL2, IL4$  більш суттєво збільшився в 1 групі (відповідно, в 1,39 та 1,15 разу) у порівнянні з 2 групою (відповідно в 1,10 та 1,08 разу), однак, як і раніше, переважаючи цифри контролю (відповідно у 5,6 і 4,0 разу; у 5,9 і 5,5 разу);

- вміст протизапального  $IL10$  збільшився в 1 групі в 1,44 разу і в 2 групі – в 1,14 разу, однак, як і раніше, переважаючи цифри контролю відповідно в 4,1 і 2,8 разу;

Таблиця 2 - Показники системи імунітету у хворих на обмежену склеродермію II (контрольної) групи до та після лікування ( $M \pm SD \pm m$ )

Показники	Розмірність	Етап обстеження		Відмінності	
		до лікування ( $n=60$ )	після лікування ( $n=60$ )	$t$	$p$
$IgA$	ммоль/л	2,7±0,68±0,16	3,4±3,45±0,81	0,77	0,454
$IgM$	ммоль/л	1,7±0,85±0,20	1,6±0,65±0,15	1,82	0,086
$IgG$	ммоль/л	14,8±4,74±1,12	14,0±3,83±0,90	1,93	0,071
ЦІК	в. о.	77,6±51,23±12,08	73,3±42,26±9,96	1,31	0,209
$CD3+$	г/л	0,9±0,55±0,13	0,9±0,52±0,12	0,92	0,373
$CD4+$	г/л	0,4±0,20±0,05	0,5±0,21±0,05	2,14	0,047
$CD8+$	г/л	0,4±0,26±0,06	0,5±0,24±0,06	2,22	0,040
$CD16+$	г/л	0,5±0,32±0,08	0,5±0,30±0,07	2,02	0,059
$CD22+$	г/л	0,6±0,26±0,06	0,6±0,25±0,06	0,12	0,910
$CD25+$	г/л	0,4±0,27±0,06	0,4±0,26±0,06	1,70	0,108
$CD38+$	г/л	0,4±0,31±0,07	0,4±0,32±0,08	1,59	0,130
$CD95+$	г/л	0,7±0,23±0,05	0,6±0,21±0,05	2,47	0,025

Таблиця 3. Динаміка показників вмісту цитокінів і Ат до ДНК у крові хворих на обмежену склеродермію залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група ( $n=62$ )		2 група ( $n=60$ )		Контроль ( $n=30$ )
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
$IL-2$	15,9±5,10	23,2±2,31	14,9±5,20	16,4±2,92	4,1±0,42
$IL-4$	24,7±2,21	28,5±3,09	24,4±1,82	26,4±2,40	4,8±0,41
$IL-6$	32,4±5,20	24,0±2,78	30,2±3,95	28,7±3,90	3,2±0,28
$IL-10$	15,1±2,24	21,7±2,11	13,1±2,40	14,9±2,13	5,2±0,47
$TNF\alpha$	69,1±15,0	49,1±10,11	72,0±14,20	56,3±18,00	5,6±0,76
Ат до нДНК, індекс реакції	1,92±0,08	1,55±0,11	1,93±0,12	1,79±0,09	1,41±0,05
Ат до дДНК, індекс реакції	1,95±0,16	1,55±0,13	1,95±0,11	1,82±0,10	1,55±0,07
Ат до фДНК, індекс реакції	2,28±0,11	1,79±0,08	2,25±0,11	1,85±0,10	1,79±0,05

ПРИМІТКА: відмінності вірогідні ( $p<0,05$ ) до і після лікування та порівняно зі здоровими особами.

- вміст прозапальних *IL6* і *TNFα* більш суттєво зменшився в 1 групі (відповідно, в 1,35 та 1,05 разу) у порівнянні з 2 групою (відповідно, в 1,41 та 1,28 разу), однак, як і раніше, переважаючи цифри контролю (відповідно, у 7,5 і 8,9 разу; у 8,7 і 10,1 разу).

Найбільш суттєва корекція вмісту *IL6* і *TNFα* спостерігалася після проведення терапії у 1 групі, а найменш значна – у 2 групі. Індекс реакції Ат до ДНК у хворих 1 групи зменшився і не відрізнявся від показників норми. У хворих 2 групи спостерігалася тільки тенденція до нормалізації Ат до ДНК.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Болотная Л. А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Л. А. Болотная, Ф. Б. Шахова, И. М. Сербина // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – № 2. – С. 31-34.
2. Романенко К. В. Спосіб лікування обмеженої склеродермії / К. В. Романенко. – Пат. 54893. Україна. МПК А61 В 8/00. № U201006821; заявл. 02.06.10; опубл. 25.11.10. Бюл. № 22.
3. Савенкова В. В. Порівняльний аналіз імунного

**Висновки.** На тлі комплексної патогенетичної терапії обмеженої склеродермії спостерігається підвищення ефективності лікування у 2,2 разу, а також певне відновлення параметрів системи імунітету, що залежить від тяжкості (поширеності) перебігу захворювання, визначається наявністю динаміки кількості клітин з рецепцією *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD38+*, *CD95+*; концентрацій *IgA*, *IgG*, *IgM*, ЦИК; збільшенням *IL-2*, *IL-4*, *IL-10*; зменшенням *IL-6* і *TNFα*, Ат до ДНК, що більш потужно виражено у хворих 1 (основної) групи у порівнянні з хворими 2 групи (традиційного лікування).

- гомеостазу в умовно-здорових мешканців Харківської області та у хворих на обмежену склеродермію і хронічний червоний вовчак / В. В. Савенкова, Е. М. Солошенко, Т. П. Ярмак // Дерматол. венерол. – 2010. – № 2 (48). – С. 36-42.
4. *Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis* / K. Khan, S. Xu, S. Nihtyanova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, No 7. – P. 1235-1242.

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Горбунцов В. В., Романенко К. В., Дюдюна А. Д. ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

На фоне комплексной патогенетической терапии ограниченной склеродермии отмечается повышение эффективности лечения в 2,2 раза, а также определенное восстановление параметров системы иммунитета, что зависит от тяжести (распространенности) течения болезни, определяется наличием динамики количества клеток с рецепцией *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD38+*, *CD95+*, концентраций *IgA*, *IgG*, *IgM*, ЦИК, увеличением *IL2*, *IL4*, *IL10*, уменьшением *IL6*, *TNFα*, Ат к ДНК, что более значительно выражено у больных 1 (основной) группы по сравнению с больными 2 группы (традиционного лечения).

**Ключевые слова:** склеродермия ограниченная, показатели системы иммунитета, влияние лечения.

## THE COMPLEX PATHOGENIC TREATMENT INFLUENCE ON THE IMMUNE SYSTEM INDICES OF PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMA

Gorbuntsov V. V., Romanenko K. V., Dyudyun A. D. "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" SE

The increase in treatment efficacy by 2.2 times as well as a certain restoration of the immune system parameters are noted in the background of the pathogenic therapy of localized scleroderma. That depends on the severity of the disease course and is determined by the presence of the dynamics of the amount of cells with the reception of *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD38+*, *CD95+*, the concentration of *IgA*, *IgG*, *IgM*, CIC, the increase in *IL2*, *IL4*, *IL10*, the decrease in *IL6*, *TNFα*, Ab to DNA that is more markedly expressed in the 1<sup>st</sup> (main) group patients in comparison with 2<sup>nd</sup> group (of the traditional treatment) patients.

**Keywords:** localized scleroderma, immune system indices, treatment effect.

**Горбунцов Вячеслав Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

**Романенко Кирилл Всеволодович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии.

**Дюдюна Анатолий Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

[doctorkvr@mail.ru](mailto:doctorkvr@mail.ru)