



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87753** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: а 2013 03472	(72) Винахідник(и): Вірстюк Наталія Григорівна (UA), Волошинович Мар'ян Стефанович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.03.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.02.2014	(73) Власник(и): Вірстюк Наталія Григорівна, вул. Вовчинецька, 182/11, м. Івано- Франківськ, 76018 (UA), Волошинович Мар'ян Стефанович, вул. Кропивницького, 16, м. Івано- Франківськ, 76018 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПСОРІАЗУ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ЗА ЗМІНАМИ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу псоріазу за змінами показників тромбоцитарного гемостазу при порушенні функціонального стану печінки включає оцінку клінічних проявів псоріазу з оцінкою ступеня еритеми, інфільтрації, лущення і поширеності патологічного процесу з розрахунком індексу PASI (Psoriatic Area and Severity Index), оцінку показників функціонального стану печінки, визначення показників тромбоцитарного гемостазу - адгезії, агрегації тромбоцитів та фактора Віллебранда, і вираховують коефіцієнт кореляції Пірсона (r) між індексом PASI і показниками адгезії, агрегації тромбоцитів та фактора Віллебранда.

UA 87753 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до способу прогнозування перебігу псоріазу за змінами показників тромбоцитарного гемостазу, і може бути використана для своєчасного вибору адекватної терапії.

Псоріаз - генетично детермінований еритематозно-сквамозний дерматоз мультифакторної природи, що характеризується гіперпроліферацією епідермальних клітин, порушенням кератинізації, запальною реакцією в дермі, змінами в різних органах і системах [1, 2, 4].

Відомо, що при різних хронічних запальних процесах у людини відбувається активація тромбоцитів, яка складається з ряду послідовних процесів: 1) зміна дископодібної форми на округлу з появою псевдоподій; 2) первинна або зворотна агрегація; 3) реакція вивільнення або вторинна, незворотна агрегація. Вищеописані зміни спостерігаються при дії різноманітних за хімічним складом сполук, які були названі індукторами або агоністами агрегації. До їх числа слід віднести перш за все АДФ, тромбін, колаген, фібрин, комплекс антиген-антитіла, бактеріальні тромбоцитів антитоксини, адреналін і тромбоксан A_2 [3, 6, 7]. Вивчення закономірностей агрегації привертає значну увагу багатьох дослідників, що пов'язано з важливою роллю цього процесу мікротромбозів і ДВЗ-синдрому, які значно ускладнюють перебіг різних патологічних станів у людини. Проте, порушення тромбоцитарного гемостазу і їх вплив на перебіг псоріазу вивчені недостатньо.

Найближчим аналогом є спосіб прогнозування псоріазу та його стадій, що включає визначення імунологічної реактивності, згідно з яким визначають концентрацію R-білків та циркулюючих імунних комплексів і при збільшенні концентрації R-білків, великих та середніх циркулюючих імунних комплексів прогнозують прогресуючу, а при зменшенні великих та середніх циркулюючих імунних комплексів і збільшенні малих циркулюючих імунних комплексів прогнозують стаціонарну стадію розповсюдженого псоріазу [5].

Недоліком аналога є те, що для прогнозування перебігу псоріазу не враховується стан тромбоцитарного гемостазу і не визначається взаємозв'язок між тяжкістю перебігу псоріазу за індексом PASI і зміни показників тромбоцитарного гемостазу.

В основу корисної моделі поставлено задачу поліпшення прогнозування перебігу псоріазу при порушенні функціонального стану печінки за змінами показників тромбоцитарного гемостазу для своєчасного призначення оптимальної терапії і попередження прогресування захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що хворим на псоріаз з порушенням функціонального стану печінки визначають показники тромбоцитарного гемостазу і обрахування коефіцієнта кореляції Пірсона (r) між індексом PASI (Psoriatic Area and Severity Index) і показниками адгезії, агрегації тромбоцитів та фактора Віллебранда.

Обстежено 128 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз середнього ступеня тяжкості (PASI > 12), 83 (64,8 %) чоловіків і 45 (35,2 %) жінок віком ($44,2 \pm 6,4$) років. Тривалість захворювання складала ($8,54 \pm 6,55$) років. Псоріатичне ураження мало поширений характер у всіх хворих. Прогресуюча стадія діагностована у 72 (56,25 %), стаціонарна - у 56 (43,75 %) хворих. За анамнезом захворювання осінньо-зимовий тип псоріазу спостерігався у 98 (76,56 %) хворих, весняно-літній - у 23 (17,97 %), недиференційований - у 7 (5,47 %) хворих.

Для оцінки тяжкості псоріазу використовували індекс PASI (Psoriatic Area and Severity Index). Всі хворі були розділені на 2 групи: I група включала 33 (25,8 %) хворих на псоріаз без порушення функціонального стану печінки, II група - 95 (74,2 %) хворих на псоріаз з порушенням функціонального стану печінки; групи були рандомізовані за віком і статтю. У групу контролю входили 20 здорових відповідної статі і віку.

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами ультразвукового (УЗД) та біохімічного досліджень. Проводили визначення активності ферментів крові: лужної фосфатази (ЛФ) з використанням набору реактивів ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика", аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), холінестерази, гаммаглутамілтрансептидази (ГГТП) з використанням наборів реактивів фірми "PLIVA-Lachema" (Чеська Республіка), аргінази за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад. У дослідження не включали хворих з вірусними, алкогольними, токсичними та медикаментозними гепатитами.

Для оцінки тромбоцитарної ланки гемостазу здійснювали підрахунок загальної кількості кров'яних пластинок, вивчали функціональний стан тромбоцитів шляхом оцінки адгезії на приладі "Picoscel-PS-4" виробництва фірми "Medicor" (Угорщина), агрегаційної здатності, ретракції кров'яного згустку та агрескрин - тесту. Визначення агрегації тромбоцитів проводили за принципом Борна. Для індукції агрегації використовували аденозиндифосфат (АДФ, "Sigma" США), в кінцевій концентрації 25 мкмоль/л. Реєстрували: ступінь агрегації (%) - максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; час агрегації (с) - час

досягнення максимального ступеня агрегації і час початку дезагрегації (с). Агрескрин-тест визначали як час утворення макроагрегатів у багатій тромбоцитами плазмі при додаванні до неї універсального індуктора агрегації "Технологія-стандарт" (Барнаул, Росія).

Показник фактора Віллебранда визначали за методом, принцип якого ґрунтується на стимуляції ристоміцин-агрегації (суспензії фіксованих донорських тромбоцитів фактором Віллебранда досліджуваної безтромбоцитарної плазми [7]. Розрахунок вели за калібрувальною кривою, побудованою на логарифмічному папері. Для її побудови використовували 20 донорських безтромбоцитарних плазм, які були розведені 1:1, 1:2, 1:4, 1:5, що відповідає концентрації 100 %, 50 %, 25 %, 12,5 % фактора Віллебранда в плазмі крові. Для підвищення точності дослідження проводили дослідження двох паралельних проб, вираховували середнє значення.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 7.1 for Windows". Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

За результатами проведеного дослідження клінічні прояви псоріазу у хворих обох груп характеризувалися наявністю папульозних елементів, переважно на розгинальних поверхнях нижніх і верхніх кінцівок, бокових поверхнях тулуба і у поперековій ділянці, волосистій частині голови. Місцями відзначався зливний характер уражень. При обстеженні у всіх пацієнтів були прояви псоріатичної триади Ауспіца.

Проте, клінічні прояви псоріазу у вигляді скарг на свербіж, біль і печіння були більш вираженими у хворих II групи за наявності порушень функціонального стану печінки (табл. 1).

Таблица 1

Вираженість суб'єктивних проявів у бальному співвідношенні та тяжкості перебігу псоріазу за індексом PASI залежно від функціонального стану печінки, ($M \pm m$)

Клінічні прояви	I група, n=33	II група, n=95	P
Свербіж	1,56±0,08	2,37±0,19	$p < 0,05$
Біль	0,53±0,04	0,98±0,07	$p < 0,05$
Печіння	0,92±0,06	1,49±0,12	$p < 0,05$
Індекс PASI	11,38±1,05	17,22±1,34	$p < 0,05$

Примітки:

$p < 0,05$ - вірогідність відмінності показників у хворих I і II груп

Аналізуючи показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на псоріаз, було виявлено їх зміни у 11 (33,3 %) пацієнтів I групи і 79 (83,2 %) пацієнтів II групи. Вони були більш вираженими у хворих II групи (табл. 2). Зокрема, виявлено зростання адгезії тромбоцитів ($p < 0,05$), збільшення показника ретракції кров'яного згустку ($p < 0,05$) і вмісту у крові фактора Віллебранда ($p < 0,05$), зменшення показника агрескрин-тесту у плазмі крові ($p < 0,05$) у хворих на псоріаз порівняно зі здоровими. Практично незмінним залишалася тільки загальна кількість тромбоцитів, відмінність при порівнянні з показником у здорових була статистично невірогідною ($p > 0,05$). Зокрема, адгезія тромбоцитів у хворих на псоріаз I групи і хворих на псоріаз II групи збільшилась на 19,17 % і 36,84 % ($p < 0,05$) відповідно, ретракція кров'яного згустку - на 21,95 % і 55,42 % ($p < 0,05$) відповідно, вміст у крові фактору Віллебранда - на 21,81 % і 39,15 % ($p < 0,05$) відповідно, показник агрескрин-тесту зменшився на 14,25 % і 45,16 % ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 2

Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу у хворих на псоріаз залежно від ураження печінки, (M±t).

Показники	Здорові, n=20	Хворі на псоріаз, n=128	
		I група, n=33	II група, n=95
К-ть тромбоцитів, 10 %	270,85±19,52	250,83±22,71	247,50±23,39
Адгезія тромбоцитів, %	35,32±2,56	46,15±4,20*	70,08±5,33*•
Агрегація тромбоцитів, %	57,28±2,16	68,26±4,35*	78,38±5,10*•
Ретракція кров'яного згустку, %	50,43±2,83	61,50±4,38*	72,43±5,21*•
Агрескрин-тест, %	17,05±0,98	14,62±1,23*	9,35±0,82*•
Фактор Віллебранда, %	100,23±5,76	122,09±7,61*	139,47±10,74*

Примітки:

* - вірогідність відмінності від здорових осіб, $p < 0,05$;

• - вірогідність відмінності між III і II стадією ГП, $p < 0,05$.

Аналізуючи результати показників тромбоцитарного гемостазу, нами встановлено, що у хворих на псоріаз має місце набута тромбоцитопатія гіперкоагуляційного характеру, що була більш вираженою за наявності порушень функціонального стану печінки. Отже, вивчення функціонального стану тромбоцитів, на нашу думку, є важливим прогностичним фактором. За результатами статистичного опрацювання було виявлено прямі кореляції між індексом PASI і показником адгезії тромбоцитів ($r=+0,42$; $p<0,05$), агрегації тромбоцитів ($r=+0,39$; $p<0,05$), фактора Віллебранда ($r=+0,46$; $p<0,05$), що вказує на вплив порушень тромбоцитарного гемостазу на тяжкість перебігу псоріазу. З іншого боку виявлено прямі кореляції між показниками активності ГГТП та індексом PASI ($r=+0,48$; $p<0,05$) і показником фактора Віллебранда ($r=+0,38$; $p<0,05$), що підтверджує взаємозв'язок між порушеннями функціонального стану печінки та змінами показників тромбоцитарного гемостазу і тяжкістю псоріазу. Також виявлено пряму кореляцію між показниками активності ГГТП та фактора Віллебранда ($r=+0,47$; $p<0,05$). На нашу думку, це може бути зумовленим порушенням детоксикаційних функцій печінки за її ураження і розвитком системної запальної відповіді, що сприяє порушенню тромбоцитарного гемостазу і активації патогенетичних ланок псоріазу.

Висновки. 1. У 83,2 % випадків серед хворих на псоріаз середньої тяжкості з порушенням функціонального стану печінки виявлені зміни тромбоцитарного гемостазу, що характеризувалися збільшенням адгезії, агрегації тромбоцитів та показника фактора Віллебранда. 2. Виявлені прямі кореляції між індексом PASI і показниками адгезії, агрегації тромбоцитів та фактора Віллебранда, що вказує на взаємозв'язок між порушенням тромбоцитарного гемостазу і тяжкістю перебігу псоріазу при порушенні функціонального стану печінки. 3. Виявлені прямі кореляції між показниками активності ГГТП і показником фактора Віллебранда та індексом PASI вказують, що порушення функціонального стану печінки супроводжуються змінами тромбоцитарного гемостазу і більш тяжким перебігом псоріазу.

Джерела інформації:

1. Кутасевич Я.Ф. Оптимізація зовнішньої терапії псоріазу з урахуванням клінічної стадії та ступеня тяжкості (методичні рекомендації) / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Маштакова. - Київ, 2010. - 20 с.

2. Капулер О.М. Внутрисосудистое свертывание крови и уровень оксида азота у больных псоріазом / О.М. Капулер, А.Р. Мирсаева, З.Р. Хисматуллина, Ф.Х. Камилов // Медицинская наука и образование Урала. - 2009. - № 4. - С. 39-42.

3. Мирсаева А.Р. Тромбоцитарное звено, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и интенсивность липопероксидации в тромбоцитах у больных псоріазом / А.Р. Мирсаева, О.М. Капулер, Ф.Х. Камилов // Медицинская наука и образование Урала. - 2009. - № 3. - С. 70-73.

4. Абакумов М.М. Оксид азота и свертывающая система в клинике / М.М. Абакумов, П.П. Голиков // Вестник РАМН. - 2005. № 10. - С. 53-56.

5. Патент на корисну модель 46878 А. Україна, МПК 51 А61В10/00, G01N33/53. Спосіб прогнозування псоріазу та його стадій / Гаєвська М.Ю., Пішак В.П., Коляденко В.Г. - № 2001031720; Заявл. 14.03.2001; Опубл. 14.03.2001. - Бюл. № 7.

6. Адаскевич В.П. Особенности нарушений системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза / В.П. Адаскевич, Козина Ю.В. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2010. - Т. 9, № 3. - С. 105-113.

5 7. Козина Ю.В. Вариабельность систем гемостаза, антигемостаза и фибринолиза при прогрессирующей стадии псориаза // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 63-й науч. сессии ун-та 26-27 марта 2008 года. - Витебск, 2008. - С. 114-116.

8. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Чорновол, А.Л. Мелкумян и др. - М.: Литтерра. 2011. - с. 64-68.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу псоріазу при порушенні функціонального стану печінки за змінами показників тромбоцитарного гемостазу, який включає оцінку клінічних проявів псоріазу з оцінкою ступеня еритеми, інфільтрації, лущення і поширеності патологічного процесу з розрахунком індексу PASI (Psoriatic Area and Seventy Index), оцінку показників функціонального стану печінки, який **відрізняється** тим, що хворим на псоріаз з порушенням функціонального стану печінки визначають показники тромбоцитарного гемостазу - адгезії, агрегації тромбоцитів та фактора Віллебранда, і вираховують коефіцієнт кореляції Пірсона (r) між індексом PASI і показниками адгезії, агрегації тромбоцитів та фактора Віллебранда.

15

20

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601