

Журнал заснований у 1996 р.

Головний редактор

Г. І. Мавров

Редакційна колегія:

Г. М. Біляєв,
Г. М. Бондаренко (заст. головного редактора),
Л. А. Болотна,
В. М. Волкославська,
М. С. Гончаренко,
Е. М. Солошенко,
Т. Г. Євтушенко,
Л. І. Іосипенко (технічний редактор),
Я. Ф. Кутасевич,
І. О. Олійник,
Ю. В. Сметанін

Науковий редактор:

Г. К. Кондакова

Рекомендовано

Вченою радою ДУ «Інститут дерматології
та венерології АМН України»
Протокол № 2 від 04.02.2010 р.

Атестовано

Вищою атестаційною комісією України
Перелік № 1– 05/07 від 09.06.1999 р.

Засновник

ДУ «Інститут дерматології та венерології
АМН України»

Періодичність виходу

4 рази на рік

Видавець

ДУ «Інститут дерматології
та венерології АМН України»
61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.
Тел.: (057) 706-32-00
факс: (057) 706-32-03.
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
серія КВ № 3912 від 27.12.1999 р.

© «Дерматологія та венерологія»,
№ 1 (47), 2010 р.

Підписано до друку 10.03.2010 р.
Формат 60 x 84 1/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 11,25.
Наклад 300 пр.
Виготовлено з готових позитивів
у ТОВ «Оберіг», 61140, Харків-140,
пр. Гагаріна, 62, кв. 97.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 3045 від 07.12.2007 р.

Адреса редакції:

61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.
E-mail: idvamnu@mail.ru
сайт: idvamnu.com.ua
Зробити позначку: для Маврова Г. І.
Факс: (057) 706-32-03,
тел.: (057) 706-32-00.

Цілковите або часткове розмноження
в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих
у цьому виданні, допускається лише
з письмового дозволу видавця

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець

© ТОВ «Оберіг», 2010.

ЗМІСТ

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Г.М. Біляєв

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧНОЇ АРТРОПАТІЇ І ЛІКУВАННЯ ЦИХ ХВОРИХ 7

А.М. Біловол, Н.А. Рижкова

ПОРУШЕННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ АПОПТОЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ 31

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Н.М. Іванова, В.М. Васильченко, А.П. Белозеров

АНТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ТЕРБІНАФІНУ
У ВІДНОШЕННІ БІОЛІВОК *CANDIDA ALBICANS* 36

В.В. Савенкова, М.І. Зуєва

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ *SPINK-5* ЯК ГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР СХИЛЬНОСТІ ДО ОСЕРЕДКОВОЇ
СКЛЕРОДЕРМІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКУ 41

Ж.В. Корольова, С.В. Подольська

РОЛЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ *ACE (I/D)*, *GSTT1*, *GSTM1*, *TNF α* ТА ОЖИРІННЯ
В ПАТОГЕНЕЗІ НЕУТОЧНЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ 47

Т.В. Проценко, І.В. Василенко, О.В. Шуленіна

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ
АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ 54

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

О.В. Синяченко, Є.Є. Пушкарьова, М.В. Єрмолаєва, О.О. Сосновська

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ
У ВОЛОСІ ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ 60

О.М. Бризіцька

СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ НА ТОКСИКОДЕРМІЇ 66

Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко, Т.Д. Носовська

ЕССЛИВЕР ФОРТЕ: ОБГРУНТОВАНА НЕОБХІДНІСТЬ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА УРОГЕНІТАПНИЙ ТРИХОМОНІАЗ 70

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ

О.П. Черкасов, В.М. Козько, Л.М. Єськова, О.І. Задорожна, М.І. Краснов, Е.В. Югай

20 РОКІВ ЕПІДЕМІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ (ДОСВІД ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ) 75

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко, О.Є. Назорний

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ РЕЙТЕРА МІКОПЛАЗМОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ 83

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ 87

К СВЕДЕНИЮ ВРАЧЕЙ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ, КОСМЕТОЛОГОВ ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Доводим до Вашего сведения, что 17 мая 2010 года на базе ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины» состоится Республиканская научно-практическая конференция «Междисциплинарный подход в профилактике и лечении хронических дерматозов».

Конференция зарегистрирована в Реестре съездов, конгрессов, симпозиумов, научно-практических конференций, которые будут проводиться в 2010 году в Украине.

В работе конференции примут участие ведущие профессора дерматовенерологи, косметологи, урологи, гинекологи, аллергологи, педиатры Украины, России.

Приглашаем принять участие врачей дерматовенерологов, косметологов, урологов, гинекологов, аллергологов. Будут проведены клинические разборы.

Председатель оргкомитета – Директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», вице-президент Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, д.м.н., профессор Мавров Геннадий Иванович.

Во время конференции будет постоянно работать выставка фармакологических препаратов и медицинского оборудования дерматологического, венерологического и косметологического назначения отечественных и зарубежных компаний.

Контактные телефоны – (057) 706-32-00, (057) 706-32-04

Факс – (057) 706-32-03

E-mail: alex_gutnev@mail.ru

Увага!

Шановні читачі!

Наступні номери журналу розповсюджуватимуться лише за передплатою.

ПЕРЕДПЛАТИТИ ЖУРНАЛ

«Дерматологія та венерологія»

у 2010 році

ви можете:

- у будь-якому відділенні зв'язку
(передплатний індекс 33821);
- у видавництві за тел./факсом:
(057) 712-09-36
або надіславши замовлення за адресою:

ТОВ «Оберіг»

61166, м. Харків, а/с 4254

СОДЕРЖАНИЕ

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Г.М. Беляев

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ
И ЛЕЧЕНИИ ЭТИХ БОЛЬНЫХ 7

А.Н. Беловол, Н.А. Рыжкова

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА 31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Иванова, В.Н. Васильченко, А.П. Белозеров

АНТИГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ТЕРБИНАФИНА
В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЕНК *CANDIDA ALBICANS* 36

В.В. Савенкова, М.И. Зуева

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *SPINK-5* КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР В РАЗВИТИИ
К ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ 41

Ж.В. Королева, С.В. Подольская

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ *ACE (I/D)*, *GSTT1*, *GSTM1*, *TNF α* И ОЖИРЕНИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕУТОЧНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ 47

Т.В. Проценко, И.В. Василенко, А.В. Шуленина

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ФОРМАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА 54

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

О.В. Синяченко, Е.Е. Пушкарева, М.В. Ермолаева, О.А. Сосновская

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
В ВОЛОСАХ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ 60

О.Н. Бризицкая

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОДЕРМИЯМИ 66

Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко, Т.Д. Носовская

ЭССЛИВЕР ФОРТЕ: ОБОСНОВАННАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА 70

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

А.П. Черкасов, В.Н. Козько, Л.Н. Еськова, Е.И. Задорожная, М.И. Краснов, Э.В. Югай

20 ЛЕТ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ (ОПЫТ ХАРЬКОВСКОГО РЕГИОНА) 75

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, А.Е. Нагорный

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА МИКОПЛАЗМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ 83

ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 87

ПРОБНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ОТ ВИЧ ДАЛИ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Сотрудники Парижского университета и бразильского Федерального университета штата Пернамбуко в Ресифе провели испытания нового терапевтического препарата против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на 18 носителях этого вируса в Бразилии. Все они были заражены уже, как минимум, в течение года, никаких других лекарств не принимали, и болезнь активно прогрессировала: иммунных Т-клеток в их крови оставалось всё меньше (как известно, ВИЧ убивает именно эти клетки, снижая иммунитет организма против всех остальных заболеваний). Из древовидных клеток и вируса ВИЧ, выделенных из крови самих пациентов, была изготовлена вакцина, которую и ввели заболевшим. Трёх подкожных инъекций хватило, чтобы количество вируса в их организме снизилось на 80% (!). Спустя год количество вируса в крови 8 из 18 пациентов продолжало оставаться сниженным на 90% против изначального количества вируса, а вымирание Т-клеток прекратилось у всех пациентов. Об этом сообщает WebMD Medical News. Древовидные клетки являются одним из ключевых компонентов иммунной системы человека. Они захватывают инородные тела в крови и транспортируют их к другим иммунным клеткам, чтобы спровоцировать соответствующую реакцию организма. ВИЧ препятствует возникновению этой реакции. Однако при испытаниях на животных выяснилось, что если древовидная клетка захватывает целый мёртвый вирус иммунодефицита, то иммунную реакцию всё-таки оказывается возможным задействовать, и животные, благодаря этому, были спасены от смерти от СПИДа. Впрочем, пока разработчики вакцины лишь утверждают, что их разработка – "доказательство концепции". Пока непонятно, для кого эта вакцина наиболее эффективна, хотя есть основания полагать, что человек должен получить вакцину как можно скорее после заражения. В любом случае, только клинические испытания и сравнение развития болезни у тех, кто получает вакцину, и у тех, кто её не получает, может доказать эффективность такого подхода.

Внимание!

Уважаемые читатели!

Последующие номера журнала будут распространяться только по подписке.

ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ

«Дерматология и венерология»

в 2010 году

вы можете:

- ▶ в любом отделении связи
(подписной индекс 33821);
- ▶ в издательстве по тел./факсу:
(057) 712-09-36
или послав заказ по адресу:

ООО «Обериг»

61166, г. Харьков, а/я 4254

CONTENTS

RESEARCH VIEW

G.M. Bilyayev

MODERN IDEA ABOUT PATHOGENESIS OF PSORIATIC ARTHROPATHY
AND TREATMENT OF THESE PATIENTS. 7

A.N. Belovol, N.A. Ryzhkova

APOPTOSIS REGULATORY MECHANISM DISTURBANCE IN PSORIASIS PATHOGENESIS 31

ORIGINAL RESEARCHES

N.N. Ivanova, V.N. Vasilchenko, A.P. Belozеров

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF LIPOSOMAL TERBINAFINE CONCERNING
OF BIOFILMS CANDIDA ALBICANS 36

V.V. Savenkova, M.I. Zuyeva

SPINK-5 GENE POLYMORPHISM AS A GENETIC FACTOR IN SCLERODERMA
AND CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DEVELOPMENT 41

Zh.V. Korolova, S.V. Podolskaya

THE ROLE OF GENETIC MARKERS ACE (I/D), GSTT1, GSTM1, TNF α AND OVERWEIGHT
IN PATHOGENS OF UNSPECIFIED INFECTION OF THE SUBCUTANEOUS FAT 47

T.V. Protsenko, I.V. Vasylenko, O.V. Shulenina

THE MORPHOLOGICAL CHANGES AT DIFFERENT CLINICO-MORPHOLOGICAL FORMS
OF ATOPIC DERMATITIS 54

CLINICAL OBSERVATIONS

O.V. Synyachenko, E.E. Pushkareva, M.V. Ermolaeva, O.A. Sosnovskaya

CLINICAL-PATHOGENETIC VALUE OF THE CHANGES OF MAINTENANCE OF OLIGOELEMENTS
IN HAIR OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS 60

O.M. Brizithkaja

CONDITION OF MICROCIRCULATION CHANNELS OF TOXICODERMIA PATIENTS 66

G.M. Bondarenko, S.V. Unuchko, T.D. Nosovskaya

ESSLIVER FORTE: NECESSITY OF USING IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS
WITH UROGENITAL TRICHOMONIASIS. 70

ORGANIZATION OF MEDICARE TO THE POPULATION

A.P. Cherkasov, V.N. Kozko, L.N. Eskova, M.I. Krasnov, E.I. Zadorozhnaya, E.V. Yugai

20 YEARS SINCE START OF EPIDEMIC HIV-INFECTION (KHARKOV REGION EXPERIENCE). 75

CASES FROM PRACTICE

G.I. Mavrov, G.M. Bondarenko, A.E. Nagorniy

CLINICAL CASE OF REITER'S DISEASE WITH MYCOPLASMAL ETIOLOGY 83

DEMANDS TO AUTHORS

STANDARDS FOR AUTHORS 87

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В статье изложены оригинальные представления автора о патогенезе псориатической артропатии, а также его взгляд на принципиальные подходы к лечению этого заболевания. С точки зрения редакционной коллегии, статья является дискуссионной, не все ее положения совпадают с мнением редакции. В ней отсутствуют данные о биологических методах лечения (применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли – альфа, интерлейкину-12, интерлейкину-23 и т.д.), опровергается возможность назначения цитостатиков в комплексе базисной терапии, которая рекомендована протоколами ВОЗ и развитых стран (США, Европа)*. Автором не всегда обоснованно рекомендуется заменять препараты одной группы другими, в частности замена Липофлавона гипогликемическим препаратом Амарил. Редакция приглашает коллег принять участие в дискуссии по вопросу лечения больных артропатическим псориазом. Просим направлять комментарии к данной статье или другие статьи, которые отражают вопросы лечения артропатического псориаза.

Редакционная коллегия

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ И ЛЕЧЕНИИ ЭТИХ БОЛЬНЫХ

Г.М. Беляев

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины

Резюме. Представлены обобщающие данные литературы за последние годы и результаты ранее проведенных автором клинико-лабораторных исследований, касающихся псориатического заболевания суставов. Изложенные в статье современные данные о вероятном патогенезе псориатической артропатии позволили автору высказать свое видение механизма течения псориатической артропатии и принципиальный подход к лечению больных с этой патологией.

Ключевые слова: псориаз, псориатическая артропатия, гормональная терапия.

ВСТУПЛЕНИЕ

Механизм развития воспаления в тканях кожи и костно-суставных образований в настоящее время невозможно представить без учета характера ответа системы адаптации больных с псориатической болезнью на воздействие того или иного патогена-стрессора. Осуществляется этот процесс через посредство центральной и нейрогуморальной систем, которые активно участвуют в организации единства функций организма. Биологическая характеристика гомеостаза, как известно, определяется длительностью и значимостью адаптационных процессов [1].

Адаптивные механизмы у больных псориазом (П), находящихся в стадии ремиссии заболевания («стационарная стадия»), в течение какого-то

времени сдерживают возможный рецидив – обострение течения дерматоза. При этом физиологическое содержание наиболее важных гормонов: глюко- и минералокортикоидов, катехоламинов, андрогенов и эстрогенов своей активностью поддерживают трофические функции нервной системы, способствуют сохранению адекватного уровня работы иммунной системы и других регулирующих систем организма больных. При ослаблении адаптационно-компенсаторных механизмов сопутствующей патологией в ЖКТ, печени и др. воздействие патогена-стрессора может вызвать чрезмерную активацию отдельных систем нейрогуморальной регуляции, в первую очередь симпатoadреналовой, альдостероновой и уменьшением продукции глюкокортикоидов, андро-

* Коротяева Т.В., Насонов Е.Л. Стандарты терапии псориатического артрита // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С. 29–36.

генов и эстрогенов¹. Известно, что нарушение активности той или иной регулирующей системы сопровождается соответствующими расстройствами метаболизма (электролитного, водного, белкового и пр.), функционального состояния иммунной системы, ЖКТ, печени и др.

В результате наших исследований [2] установлено, что при обострении течения псориазической болезни в значительной мере возрастает биосинтез/секреция альдостерона, уменьшается содержание глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов. При этом, вероятно, увеличивается образование катехоламинов. Такое состояние нейро-эндокринной системы сопровождается нарушением электролитного обмена, выражающееся в задержке натрия и воды при увеличении калийуреза. Нарушается внутриклеточное соотношение электролитов, при котором натрия в клетках оказывается больше калия, что рассматривается как признак цитотоксического состояния. Наблюдающиеся при этом метаболические и структурные сдвиги определяются накоплением в цитозоле клеток кальция и закачкой его в митохондрии, на что, вместо синтеза АТФ, тратится полезная энергия, вырабатываемая в ходе митохондриального окисления, развивается гипоксия, связанная с патологическим окислением кислорода. Активирующиеся при этом кальцийзависимые протеазы, фосфолипазы и эндонуклеазы вызывают деструкцию белков ядра, цитозоля, и индуцируют разрыв мембран. Все это морфологически проявляется развитием гидропической и вакуольной дистрофии.

Таким образом, регуляторно-приспособительный процесс на воздействие патогена-стрессора у лиц с псориазическим заболеванием связан с реакцией нейро-эндокринной системы и сопровождается нарушением ряда важных обменных процессов на клеточном уровне, на фоне которых развивается обострение течения заболевания, проявляющееся в виде свежих высыпаний на коже и активации воспалительного процесса в костно-суставных структурах больных ПА.

Механизм развития воспалительного процесса в настоящее время связывают не только с нарушением функциональной активности нейро-эндокринной системы, но и с находящейся в неразрывной связи с ней иммунной системой, которая в этом случае может действовать либо в качестве

фактора, обеспечивающего специфический воспалительный процесс, либо, вслед за активацией нейро-эндокринной системы, как неспецифический компонент [6, 7, 24].

Известно, что любое хроническое рецидивирующее заболевание, к которым можно отнести и псориазическую болезнь, является маркером иммунодефицитного состояния, чему, как теперь достоверно установлено, способствует дисбаланс гормонального статуса. Последний может сопровождаться угнетением иммунного состояния вплоть до развития стойкого иммунодефицита. Иммунодефицит может носить первичный (при врожденной патологии) и вторичный характер (при заболеваниях, развившихся в процессе жизни индивидуума). Вторичная иммунная недостаточность присуща аллергическим заболеваниям, она наблюдается у лиц, страдающих ожирением, после стрессов [8]. При иммунной недостаточности наличие в организме человека инфекционных патогенов, в том числе глистной инвазии, лямблиоза, герпесвирусов, хламидий, микоплазмоза и т.д. может развиваться срыв иммунного ответа, нарушение ее толерантности и развитию аутоиммунного воспалительного процесса в тех или иных тканях. Среди наиболее важных факторов, способствующих развитию такого состояния, могут быть генетические аллели МНС, мутации генов цитокинов и молекул, регулирующих апоптоз, а также инфекции, о которых упоминалось выше.

Гипотеза о том, что инфекции могут быть триггером или преципитатом (ускорителем) аутоиммунных болезней, основана на том, что первичная роль иммунной системы заключается в защите от экзогенных агентов, прежде всего инфекций. Для обеспечения иммунного ответа на инфекцию необходимо включение в этот процесс всей иммунной системы. Иногда этот процесс ведет к аутореактивации Т- и В-клеток, т.е. к аутоиммунитету. Установлено, что Т-система (Тг-гены) иммунитета определяют ее устойчивость к антиген-стрессовому раздражителю. Нарушение функции Т-лимфоцитов способствует недостаточное содержание в рационе питания цинка, железа, витаминов А, В, Е, фолиевой кислоты [9, 10].

У больных псориазом срыв иммунного ответа протекает на фоне генетической предрасположенности костно-суставных тканей к воспалительно-аллергической реакции и в дальнейшем определяется врожденными (генетическими) особенностями иммунокомпетентной системы, формирующей ответ на контакт с стресс-антигеном.

¹ Подобное состояние эндокринной системы отмечено у больных при обострении хронической сердечно-сосудистой недостаточности [3, 4, 5].

При этом следует отметить, что воспалительно-аллергическая реакция в костно-суставных тканях больных псориазом носит неспецифический характер, но протекает на «псориатическом фоне». Этим можно объяснить, почему при воздействии одинаковых стресс-патогенов развивается псориатическая артропатия, а не, допустим, ревматоидный артрит и пр. При этом особую роль приобретает отмеченный выше стрессиндуцированный иммунодефицит, который повышает вероятность возникновения хронического течения псориатической артропатии. А воспалительный процесс в области суставов может, в свою очередь, стать стресс-фактором, усугубляющим иммуносупрессию. Таким образом образуется своеобразный «порочный круг».

Как отмечалось выше, основное предназначение иммунной системы связано с защитой макроорганизма от проникновения в него различного рода микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. При некоторых условиях, когда нарушается барьерная функция слизистых оболочек, связанная с расстройством синтеза IgA или функции фагоцитов, повышается проникновение патогена в кровь. При этом врожденный дефект Т-системы иммунитета способствует развитию аутоиммунного воспаления в генетически предрасположенных тканях кожи и костно-суставных образований. Происходит гиперпродукция медиаторов воспаления и повышается их реактивность. Однако реализоваться генетические дефекты в иммунной системе и в тканях кожи, а также в костно-суставных образованиях могут только при нарушенном регулирующем влиянии нейро-эндокринной системы, что, как было показано выше, имеет место у больных псориазом.

Дисфункция системы регуляции Т-лимфоцитов может быть связана не только с содержанием глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов и андрогенов, но и с функциональным состоянием других эндокринных органов, определяющих дифференцировку популяций Т-лимфоцитов.

Важная роль в контроле предрасположенности к индукции и развитию аутоиммунного воспалительного процесса, в том числе в костно-суставных тканях, принадлежит системе гистосовместимости HLA. По современному представлению, система гистосовместимости обеспечивает распознавание своих и чужеродных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа на начальных и продуктивных этапах, а также на терминальном этапе, связанного с апоптозом

антигенпрезентирующих клеток и В-лимфоцитов [11]. С гаплотипами гистосовместимости HLA-A I, В-8, ДР3 связывают высокую резистентность к инфекционным заболеваниям. Считают, что такое состояние связано также с высокой активностью CD4+ и CD8+ клеток, естественных киллеров и нейтрофилов [12]. С HLA-B27 связывают склонность к дефекту соединительной ткани. Этот антиген, как известно, определяет наиболее высокую склонность к развитию болезни Бехтерева (частота В27 у этих больных достигает 90-95%) и болезни Рейтера (частота В27 – 60-80%). С этим антигеном связывают склонность к инфицированию хламидиями.

Процесс же развития патологического состояния осуществляется при участии аутореактивных Т-лимфоцитов, баланс которых является одной из причин возникновения и течения таких поражений.

Считают, что начальные стадии аутоиммунного заболевания связаны с индукцией Т-лимфоцитов CD4 (Т-хелперов), которые взаимодействуя с В-лимфоцитами, обеспечивают синтез высокоаффинных аутоантител. При этом содержание CD4+ Т-лимфоцитов может увеличиваться и соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4+/CD8+) оказывается выше нормы. В случаях же снижения уровня содержания Т-лимфоцитов (CD4+) и соотношения CD4+/CD8+ также можно думать о нарушении функции клеточного иммунитета и необходимости назначения иммунотерапии. При успешном лечении таких больных этот показатель постепенно нормализуется.

Установлено также, что дисрегуляция работы Th1 или Th2-клеток иммунной системы может привести к тяжелой хронической иммунопатологии, в том числе к аутоиммунным заболеваниям. Псориатическая артропатия, как известно, ассоциируется с нарушением функции Th1-клеток. Первичными агентами, способными запустить процесс аутоиммунного воспаления могут быть собственно аутоантигены тканей (s-антигены IRBP, родоксин, фосдуцин, семейство рековеринов) и белки глистного, вирусного, бактериального происхождения – так называемые мимикрирующие эпитопы, обладающие перекрестной реактивностью [13, 14].

CD4+ Т-лимфоциты распознают названные выше антигены, вырабатывают специфические антитела, связывают антиген с иммунным комплексом, участвуют в непосредственном уничтожении чужеродных антигенов.

Иммунные комплексы, содержащие антигены, поглощаются высокоспециализированными антиген-презентирующими клетками (АПК) с последующей презентацией аутореактивным Т-лимфоцитам. Приобретая специфичность в отношении соответствующих эпитопов-антигенов Т-лимфоциты оказывают «помощь» В-клеткам в продукции аутоантител. Первоначально вырабатываются природные аутоантитела IgM-класса, обнаруживаемые, как правило, на доклинических стадиях заболевания (может использоваться для выявления скрытой остеоартропатии). Позже происходит переключение синтеза на аутоантитела класса IgG-изотопа. Появление их, как правило, ассоциируется с развернутыми клиническими проявлениями аутоиммунного заболевания – псориатической артропатии. В это время на поверхности антиген-презентирующих клеток концентрируются аутоантигены в таком количестве, которое способно активировать «спящие», но потенциально аутореактивные клоны Т-лимфоцитов, специфичные в отношении индуцирующих эпитопов самой различной природы. Такие Т-лимфоциты приобретают к «ткани-мишени» высокую активность, которой может способствовать всевозрастающая экспрессия дисбаланса или дефекта в цитокиновой системе – провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, α -интерферона и пр. [15].

Доказано, что высвобождение цитокинов происходит под влиянием экстремального повреждающего воздействия патогенов на клетки. Основная область их приложения – эндотелий сосудов. Развивающаяся при этом эндотелиальная дисфункция носит воспалительный характер. При псориатической болезни такой процесс обычно развивается локально – на ограниченном участке кожи и/или костно-суставных тканей. В очагах поражения воспаление инициируется и поддерживается провоспалительными цитокинами (IL-1 α , IL-6 α , TNF α), которые вырабатываются в повышенном количестве активированными моноцитами (Т-клетками). Синтез этих цитокинов тормозится глюкокортикоидами, которых, как было показано выше, у больных в период развития стресс-реакции вырабатывается недостаточно. Установлено антицитокиновое влияние, в частности, на IL-6 α эстрогенов. С содержанием этого гормона связана и активность НК (естественных киллеров) [16, 17]. При недостаточном содержании эстрадиола у больных при обострении течения псориатической артропатии эффект регулирующего влияния на содер-

жание этих цитокинов, следует полагать, будет отличаться от нормального. С увеличением образования IL-1 α связывают продукцию печеночных белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), амилоида А, α -2 макроглобулина, фибриногена и др., а также гипертермию, часто наблюдающуюся при обострении псориатической артропатии. Увеличение содержания белков острой фазы рассматривается либо как проявление механизма адаптации больного к действию патогенов, либо как проявление угрозы жизни пациента. Содержание СРБ зависит также от конституциональных особенностей иммунореактивности, т.е. от генетической склонности к разной по силе иммунной реакции на воспалительный процесс. Помимо этого, повышение содержания СРБ свидетельствует о неудовлетворительном состоянии невrogenных функций. При ухудшении неврологического состояния больного, отсутствии существенной динамики в течении заболевания, концентрация СРБ может достигать 9,8 мг/л и более. Связь между повышенным уровнем содержания СРБ и неврологическим статусом может свидетельствовать о роли нервной системы в воспалительном процессе [18].

IL-1 α совместно с TNF α , CSF (колониестимулирующий и колониесупрессирующий фактор) обеспечивают экссудативную фазу воспаления в суставах. Еще одним ключевым цитокином в развитии воспалительной реакции в суставах больных может быть TNF α (фактор некроза опухоли), который, как известно, играет определенную роль в патогенезе тканевого повреждения и обладает антимикробной активностью. По биологическим свойствам он имеет определенное сродство с IL-1 α . В условиях аутоиммунного воспаления TNF α может стимулировать миграцию иммунных клеток к очагу воспаления в суставах. Чрезмерная выработка TNF α активирует механизмы, вызывающие воспаление и гибель печеночных клеток вследствие стимуляции протеина NF- κ B.

При отмеченном выше состоянии иммунной защиты организма больных антигены, явившиеся причиной развития псориатической артропатии захватываются макрофагами, что активирует продукцию IL-12, который стимулирует дифференцировку незрелых CD-4 лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа. Активируется образование одного из основных представителей противовоспалительных цитокинов – IL-10, а также IL-2, IL-3, TNF α и IFN γ . Этот цитокиновый комплекс активирует цитотоксические CD-8 Т-лимфоциты,

НК (естественные киллеры) – мононуклеары, экспрессирующие CD16 (мембранный низкоаффинный рецептор для IgG). При аутоиммунных заболеваниях содержание последнего, по данным последних сообщений, снижено. Это имеет немаловажное значение поскольку отмеченная популяция гранулярных лимфоцитов способна лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными микроорганизмами, а также любые другие поврежденные клетки [19, 20, 21, 22, 23].

Активность естественных киллеров (НК-клеток) в отношении инфицированных клеток усиливается под влиянием IL-12, IFN α и IFN β . Кроме того, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и новые NK-клетки активируются совместным действием IL-12 и TNF α . В итоге за счет цитотоксического действия CD8 Т-лимфоцитов, естественных киллеров, фагоцитоза макрофагами и действия IL-12, интерферонов происходит элиминация патогена из поврежденных тканей. Начинается процесс ремиссии, в котором существенная роль принадлежит интерферонам.

Известно несколько основных типов интерферонов: IFN α , IFN β , IFN γ . Установлено их противовирусное, антимикробное, антипролиферативное, гормоноподобное и иммуномодулирующее действие. Большое значение в процессе элиминации патогенов принадлежит IFN γ , как одному из основных регуляторов процессов презентации антигена Т-лимфоцитам, фагоцитоза и клеточной цитотоксичности. Роль IFN α и IFN β заключается в активации экспрессии антигенов HLA-1 и активации системы естественных киллеров. Одной из важных функций IFN γ является регулирование дифференцировки нативных Th-лимфоцитов в Th-1 лимфоциты, а также продукция последними под действием IFN γ цитокинов Th-1 профиля. В то же время IFN γ подавляет пролиферацию Th-2 лимфоцитов и синтез Th2-типа цитокинов.

Таким образом, звеньями, участвующими в преодолении воспалительного процесса в костно-суставных тканях больных псориатической артропатией являются системы противовоспалительных цитокинов и интерферонов. Это важнейшие регуляторы иммунитета, без участия которых невозможно развитие полноценного иммунного ответа, направленного на преодоление патологического процесса. Однако для успешного завершения его, следует полагать, организму больных необходимо помочь путем введения минимальных доз гормонов, только восполняющих их дефицит у больных псориатической артропатией (см.

ниже), и, таким образом, предоставив организму самому преодолеть обострение заболевания.

Вклинение интерферонов в процесс элиминации клеток с проникшими в них патогенами и способность индуцировать резистентность здоровых клеток к возможному внедрению в них патогенов может обеспечивать формирование защитного барьера на пути аутоиммунного воспалительного процесса больных псoriasisом.

Недостаточная функциональная активность системы интерферонов, вероятно, имеющая место у больных псориатической артропатией, может быть компенсирована экзогенным введением препаратов интерферона. Это не только может повысить резистентность органов и тканей к воздействию на них патогенов, но и способствовать повышению продукции интерферонов клетками организма больного, что, в итоге, должно оказать регулирующее влияние на состояние эндокринной и иммунной систем в период клинической ремиссии заболевания.

Итак, инициация, развитие и разрешение воспалительного процесса в определенной мере контролируют цитокины. Характер же клинического течения этого состояния определяют не общий уровень гиперцитокинемии, а комбинации концентрационных показателей разных цитокинов в микроокружении Т-лимфоцитов [25]. При этом следует иметь ввиду, что цитокины могут образовываться не только в очагах поражения костно-суставных тканей, но и в печени. Индуктором этого процесса могут быть одни и те же патогены. Известно, например, что увеличение продукции IFN γ наблюдается при вирусной инфекции в гепатоцитах. Гиперпродукция TNF α клетками Купфера отражает действие целой гаммы гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины: TNF α , IL-1 и IL-6 секретируются клетками Купфера при гепатитах. Уровень содержания их в крови отражает воздействие на клетки печени многих бактериальных токсинов. Эти данные позволяют допустить, что увеличение содержания цитокинов в крови больных псориатической артропатией может быть обусловлено и воспалительным процессом в печени. Как известно, такое состояние обычно развивается при наличии дисбактериоза в желудочно-кишечном тракте и других слизистых оболочках.

Дисбактериоз может возникнуть на различных слизистых человека, но чаще роль в патогенезе заболеваний отводится ЖКТ и особенно его составляющей – кишечнику. Установлено, что дисбактериоз, как правило, сопровождается нару-

шением барьерной функции слизистой и всасыванием не только токсических веществ, вызывающих эндотоксикоз, но и продуктов жизнедеятельности микробов и далее самих микробов, оседающих затем в различных органах и тканях, в том числе, возможно, и в костно-суставных тканях больных псориазом.

Как известно, состав микробной флоры ЖКТ индивидуален. Он формируется с первых дней жизни человека и стабилизируется его количественные показатели только у взрослых. По мере развития возрастных инволютивных процессов происходят изменения в составе кишечных микробов. У лиц пожилого возраста снижено содержание бифидобактерий, лактобациллярной флоры, повышено содержание эшерихий, снижается ферментативная активность кишечной палочки, увеличивается количество грамположительной, гнилостной, гноеродной флоры.

Во многом спектр микробного пейзажа ЖКТ зависит от характера питания. У лиц длительное время находящихся на вегетарианской диете с большим количеством растительной клетчатки повышается содержание лактобактерий, энтерококков, колиформных бактерий, т.е. микробов, способствующих функциональной активности системы местного иммунитета.

При преобладании в рационе мясных продуктов увеличивается титр эшерихий, клостридий, уменьшается содержание ацидофильных микробов. Избыточное употребление алкоголя вызывает гибель бифидобактерий.

Из факторов, оказывающих существенное влияние на развитие дисбактериоза, выделяют качественно неполноценные продукты питания, антибиотики, цитостатики и т.п.

Установлено, что микробиоциноз кишечника чувствителен к неблагоприятным временам окружающей среды. Он меняется при изменении климато-географических условий и нарушении экологии, физических и психических стрессах.

Между тем микрофлора кишечника оказывает значительное влияние на состояние слизистой ЖКТ, участвуя в формировании иммунологических реакций организма, стимулирует синтез иммуноглобулинов, способствует абсорбции витамина Д, кальция, железа. Всасывание последних нарушается при уменьшении содержания бифидобактерий.

Одним из важных процессов, сопровождающих дисбактериоз, является эндотоксикоз. Он вызывает нарушение иммунопоэза – предшественников лимфоцитов и макрофагов, поврежде-

ние клеточных структур и метаболизма в них, нарушение ауторегуляции иммунного ответа. Детоксикация, как известно, осуществляется с участием иммунной и монооксигеназной систем, которые функционально взаимосвязаны. Иммунная система распознает и элиминирует высокомолекулярные генетически чужеродные соединения, монооксигеназная система утилизирует низкомолекулярные соединения.

Дисбактериоз и эндотоксикоз могут инициировать переключение иммунного ответа с нормального на патологический – аутоиммунный профиль. Среди наиболее важных факторов, влияющих на этот процесс, могут быть генетические аллели МНС, мутации генов цитокинов, молекулы, регулирующие апоптоз и различные инфекции.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе отмечается возрастающее внимание к микоплазмам, особенно вызванным *Ureaplasma urealyticum*, из двух видов которых патогенному T-960 придается особое значение. Объясняется это их способностью связываться с мембраной эпителиальных клеток и вступать с ней в мембранные взаимодействия, при которых происходит обмен отдельными мембранными компонентами, что ведет к развитию новой генетической информации и выработке антител против собственных тканей, и клеток. Способствует этому характерная для заболеваний, передающихся половым путем, повышенная проницаемость для патогенов слизистых оболочек уретры и влагалища. Проникшие в организм деструктивные клетки в ряде случаев могут стать причиной развития ПА. В основе этого процесса лежит митогенное действие цитодеструктивных образований на функционально измененные лимфоциты, в результате чего формируются аутоиммунные реакции. Не исключено, что цитодеструктивные образования оказывают повреждающее действие на гепатоциты, стимулируя выработку ими цитокинов [26, 27].

Как уже отмечалось выше, инфекции могут быть триггером или ускорителем развития аутоиммунных болезней. При этом следует отметить, что между инфекционным эпизодом и развитием аутоиммунного заболевания может быть значительный временной интервал. Механизмы, индуцирующие аутоиммунные заболевания, могут быть обусловлены антигенспецифичными и антигеннеспецифичными факторами. В обоих случаях патоген обеспечивает запуск воспалительных механизмов, ведущих к активации нативных ауто-

реактивных Т-клеток и сложному каскаду иммунологических сдвигов, которые определяют характер развития аутоиммунного заболевания, о чем говорилось выше.

В механизме развития и течения псориатического артрита, помимо аутоиммунных процессов в пораженных костно-суставных тканях, важную роль могут играть патогены, находящиеся в ЖКТ и слизистых мочеполовых органов.

Современное представление развития аутоиммунного воспалительного процесса позволяет допустить, что воспалительный процесс в генетически предрасположенных тканях кожи и костно-суставных образований у больных псориазом развивается с участием одних и тех же механизмов. Адаптивная реакция этих больных при воздействии патогена сопровождается увеличением секреции минералокортикоидов (альдостерона) и катехоламинов надпочечникового происхождения при одновременном снижении – глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Такое обеспечение ведущей системы адаптации оказывается недостаточным для преодоления действия на организм больных псориазом тех или иных патогенов, что ведет к развитию аутоиммунного воспаления в сосудах, вначале на ограниченных участках тканей кожи и/или костно-суставных образований. Этот процесс осуществляется с участием аутоиммунных Т-лимфоцитов, в содержании клонов которых имеется дисбаланс. При этом воспаление в значительной мере детерминировано соотношением α -интерферона, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В очаге нарушается трофика, что влечет за собой развитие гипоксии, которая является пусковым фактором различных нарушений обмена веществ, проявляющихся на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

Как известно, в основе гипоксии лежит патологическое окисление кислорода – O_2 . В организме существует два основных пути утилизации кислорода – оксидазный, связанный с окислением энергетических субстратов и реализующийся конечным звеном дыхательной цепи – цитохром-оксидазой. При этом O_2 присоединяет к себе 4 электрона, в результате чего образуется вода. Этот путь утилизации кислорода сопряжен с ресинтезом АТФ и является главным источником энергии, что играет существенную положительную роль в течении псориатической болезни.

Достоверно установлено, что при стрессе, ишемии, гипоксии, недостатке витаминов А, В, С, К, старении, ожирении, инфильтрации очагов

воспаления, подобно имеющемуся в коже и/или в костно-суставных образованиях больных псориазом, оксидазный путь утилизации O_2 переключается на оксигеназный, при котором один или два атома кислорода включаются в молекулу субстрата. При этом образуются высокотоксичные супероксиданион-радикалы перекисей, синглетный кислород и т.д. Образовавшиеся продукты оксигеназного окисления O_2 воздействуют на липиды, неэстерифицированные жирные кислоты с разрушением, в первую очередь, фосфолипидов мембран. Этот процесс, как известно, получил название перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Сниженный биосинтез в коре надпочечников глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов, имеющем место у больных псориазом, способствует переключению материального субстрата на производство повышенного количества альдостерона и катехоламинов, что при стрессе инициирует образование увеличенного количества продуктов свободнорадикального окисления (СРО). Такое состояние является одним из основных факторов, реализующих и усугубляющих критическую ситуацию – инициацию патологического процесса, который, как правило, происходит на фоне снижения антиоксидантной активности крови и тканей организма.

Процесс свободнорадикального и перекисного окисления липидов, подвергая аутоокислению фосфолипиды клеточных мембран интимы сосудов, тромбоцитов, эритроцитов и усиливая процесс коагуляции крови, приводит к дезорганизации функции кони и костно-суставных тканей, вовлеченных в аутоаллергический воспалительный процесс. При этом из тромбоцитов высвобождаются гистамин, серотонин, β -тромбоглобулин и тромбоксан A_2 . Накапливающиеся в эндотелии сосудов гидроперекиси образуют трансмембранные перекисные кластеры, которые играют важную роль в перераспределении ионов Na, K, Ca, Mg во внутри- и внеклеточной среде (о характере этого процесса у больных псориазом говорилось выше) и реализации действия патогенов, индуцирующих аутоиммунный процесс. В итоге это ведет к несбалансированности гомеостаза в очаге поражения кожи и/или костно-суставных тканей – усиливается внутрисосудистое свертывание крови, тромбообразование и, следовательно, развивается гипоксия, о которой упоминалось выше.

Возникают патоиммунные метаболические нарушения. В хрящевой и костной тканях больных псориатической артропатией было установлено

нарушение метаболизма гликозаминов и коллагена. В сыворотке крови отмечено достоверное снижение общего кальция, а также достоверное увеличение уровня содержания неорганического фосфора, снижение активности остеобластов, что может свидетельствовать об активации патологического процесса [28]. Однако только ли у больных ПА определяются в крови подобные показатели метаболических нарушений, отражающих патологический процесс в костно-суставных тканях? Установлено, что при заболевании поджелудочной железы у 75% больных имеет место остеопороз, сопровождающийся снижением содержания в крови кальция, фосфора, магния и цинка, а также повышение активности щелочной фосфатазы. Такие показатели содержания ионов и ферментов свидетельствуют, как считает Н.Б. Губергриц [29], о прогрессировании патологического процесса в костных структурах.

Дефицит внеклеточного кальция отмечен при артериальной гипертензии [30], вследствие снижения его абсорбции в кишечнике и повышенного выведения кальция с мочой. При длительном существовании такого состояния развивается вторичная активация выработки паратиреоидного гормона, который, как известно, осуществляет мобилизацию кальция из костной ткани и повышает риск развития остеопороза.

Гипокальциемия отмечена при хроническом бескаменном холецистите, что связывают с наличием заболевания системы печени и нарушением кальциевого гомеостаза [3].

В связи с приведенными выше не дерматологическими работами, возникает вопрос: могут ли описанные в них патологические состояния находиться в связи с механизмом развития ПА?

Выше мы обращали внимание на то, что у больных ПА в 100% случаев наблюдается в разной степени выраженности та или иная патология со стороны органов пищеварения. Поджелудочная железа функционально связана с ЖКТ и печенью. Поэтому у больных ПА нельзя исключить вторичного хронического панкреатита, который, безусловно, оказывает влияние на систему адаптации больных.

Определены заболевания, при которых наблюдается вторичная недостаточность поджелудочной железы: хронический гипoaцидный и анацидный гастриты, дисбактериоз, целиакия, метаболический синдром с ожирением, состояние после резекции желудка или тонкой кишки, холестатические заболевания печени, дуоденостаз, гипомоторная дисфункция желчного пузыря и др., т.е. те

заболевания, с которыми мы связываем патогенез ПА [32].

При хроническом панкреатите установлено не только нарушение ассоциации микробной флоры в кишечнике, но и оказалось, что степень развития остеопении и остеопороза находятся в зависимости от выраженности дисбактериоза [34, 35]. Всасывание же в кишечнике кальция сопряжено с наличием витамина Д, который индуцирует образование в слизистой оболочке тонкой кишки особого белка, связывающегося с кальцием. При дефиците витамина Д этот белок не образуется или образуется в недостаточном количестве, в результате транспорт кальция нарушается, уровень содержания этого иона в крови и костях снижается [36]. При тяжелом гипо- или даже авитаминозе Д развивается остеопения, в генезе которой важное значение имеет снижение синтетической функции остеобластов.

Развитию такой патологии у больных ПА, помимо отмеченных выше расстройств в ряде функционально связанных между собой органах, могут predisposing и другие факторы, среди которых особая роль принадлежит дефициту эндотелиального синтеза оксида азота (NO). В нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождающийся NO поддерживает кровеносные сосуды в состоянии дилатации. Основная мишень NO в сосудистой системе – активация гуанилатциклазы. Оксид азота увеличивает образование циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) в гладкомышечной ткани сосудов и тем самым обуславливает не только расслабление сосудов, но и торможение активности тромбоцитов и макрофагов. При патологических состояниях способность NO активировать гуанилатциклазу в эндотелиальных клетках и освобождать релаксирующий фактор (цГМФ) уменьшается, тогда как образование сосудосуживающего фактора (цАМФ) сохраняется или увеличивается, т.е. возникает дисфункция эндотелия. Эти изменения могут носить как распространенный, так и региональный характер, что в значительной мере определяет клиническое течение заболевания.

Дисфункция эндотелия, часто являясь следствием заболевания [39, 40], во многом связана с генетической наследуемостью и состоянием нейрогуморальных регулирующих факторов [41, 42]. Депрессия синтеза эндотелиального NO может оказывать влияние на прогрессирование заболевания. Установлено, что уменьшение содержания оксида азота ослабляет прямой блокирующий эффект на остеокластзависимую резорб-

цию костной ткани. В механизме нарушения синтеза NO при остеопорозе может иметь значение уменьшение активности L-аргинина и NO-синтетазы. Последняя существенно инактивируется при низких концентрациях свободного кальция и максимально активна при его содержании около 1 ммоль/л [43, 44]. Восстановление баланса кальция в организме положительно влияет на процесс эндотелиального синтеза оксида азота, улучшению функции эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция в виде повышения в крови cGMP, ET-I и IL-1, увеличения/уменьшения концентрации оксида азота установлена у больных с псориатическим реактивным спондилоартритом. У этих больных были нарушены реологические свойства крови, корректирующие с полом больных и степенью активности спондилоартрита [45].

На развитие костного остеопороза могут оказывать влияние продукты питания, так, в связи с применением новых методов консервирования, ухудшилась продовольственная характеристика состава и содержания макро- и микроэлементов, в том числе кальция [46, 47].

У лиц, которые часто употребляют газированные напитки, почти вдвое повышается риск перелома костей [48]. Объясняется это тем, что газированные напитки содержат фосфаты, которые подкисляют продукты. И если в норме кальций и фосфор должны поступать в организм в сбалансированном количестве, то при употреблении газированных напитков этот баланс нарушается в пользу фосфатов. Последних много в колбасных изделиях и плавленном сыре, при поедании которых в организме нарушается баланс в пользу фосфатов и это способствует вымыванию кальция из костей [49].

Таким образом, в развитии остеопороза при ПА значительную роль могут играть и пищевые продукты. При этом нельзя исключать и нарушения всасывания в кишечнике микроэлементов, кальция и витамина Д [50, 51]. Установлено, что интенсивность всасывания кальция в кишечнике связана с генетически обусловленными факторами, а также синдромом мальабсорбции, дисбактериозом, нарушением иммунитета и др. Поэтому остеопороз, наблюдающийся у больных ПА, следует рассматривать как проявление симптомокомплекса (синдрома), в котором участвуют эндокринная система (гипоэстрогения), патология ЖКТ, печени, хронический панкреатит и др.

В последнее время немало внимания уделяется метаболическому синдрому. Что же позволяет нам

обратиться к этому синдрому при определении возможных патогенетических механизмов в развитии и течении ПА? Во-первых то, что ряд патологических состояний, характеризующих метаболический синдром, нередко встречаются при псориатической болезни. А именно: сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дислипидемия, сочетающаяся с ожирением чаще 3-4 степени, хронические гастро-энтероколиты и др. Во-вторых то, что при псориатической болезни и без нее, но при наличии указанных выше патологических состояний наблюдается активация макрофагов/моноцитов. И в этом процессе участвуют ядерные транскрипционные факторы (проксисом-гамма ППАР), которые тормозят активность фагоцитоза и кислородактивирующую функцию макрофагов/моноцитов крови. Выше мы описали подобный процесс, наблюдающийся на уровне слизистых больных псориазом. Такие эффекты оказались более выраженными у лиц с 12-Ала аллелем полиморфного гена ППАР [51, 52, 53, 53a].

Исследованием, проведенным Кауд Дия [54], установлено, что метаболический синдром с ожирением 3-4 степени и псориазом обычно сопровождается крупно-бляшечными высыпаниями, с трудом поддающиеся разрешению при традиционном лечении. В эндотелии сосудов таких больных были обнаружены провоспалительные цитокины IL-6 α и TNF α , с наличием которых, возможно, и были связаны сравнительно быстро наступающие рецидивы после более или менее положительного результата лечения. По наблюдениям исследователя, такое проявление псориатической болезни часто предшествует развитию ПА.

Установлено, что жировая ткань у лиц с метаболическим синдромом продуцирует ряд цитокинов, которые поступают в кровь в большом количестве, вызывая хронический воспалительный процесс в эндотелии сосудов и их дисфункцию. При этом провоспалительный эффект цитокинов распространяется на печень, где они стимулируют выработку факторов риска атеросклероза, в том числе фибриногена, вызывая дислипидемию и активацию кровяных пластинок, в результате чего высвобождается большое количество тромбогенных субстанций. Поэтому увеличение индекса массы тела, соотношения окружности талии и окружности бедер ассоциируется с гиперкоагуляцией и нарушением фиброза. Такие метаболические нарушения были установлены у лиц с метаболическим синдромом без сопутствующего псориаза.

Если допустить, что подобные метаболические нарушения имеют место у больных псориазом с метаболическим синдромом, то с одной стороны, они могут указывать на возможность развития ПА, а с другой, такое состояние может отягощать течение псориазической болезни, в том числе ПА, перегружая систему адаптации.

Известно, что провоспалительные цитокины повышают синтез в печени С-реактивного белка (СРБ), который рассматривается у лиц с метаболическим синдромом без сопутствующего псориаза, как предвестник сердечно-сосудистых расстройств, а также как фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Выше было отмечено, что у больных ПА также имеет место увеличение содержания СРБ, которое мы рассматривали как отражение состояния системы адаптации в период определения этого показателя. Мы не нашли дерматологических работ, в которых бы исследовалась корреляционная связь между уровнем содержания СРБ у больных ПА и частотой развития у них патологии в ССС, МПС и др. Однако мы можем утверждать, что у больных ПА с метаболическим синдромом патология в этих системах не только не редкость, а скорее закономерность.

Таким образом, следует отметить, что патологические состояния в ряде органов и систем органов, характеризующие метаболический синдром, наблюдаются не только у лиц без сопутствующего псориаза, но и при псориазической болезни. У пациентов с ПА такой синдром может отягощать течение заболевания, перегружая систему адаптации.

Развитие аутоиммунного воспаления в костно-суставных тканях больных ПА вначале носит локальный характер и определяется пальпаторно в виде «болезненных точек». Поскольку воспалительный процесс при ПА реализуется с помощью клеточных, гуморальных и метаболических механизмов, патология может приобретать и системный воспалительный ответ. При этом может страдать не только приток крови по приносящей циркуляции, но и нарушаться полноценный отток по отводящим сосудам, что сказывается на выраженности отека в области очагов воспаления.

Боль в области суставов не всегда соответствует истинной локализации патологического процесса. Так, коксартроз или коксит субъективно могут проявляться болями в коленном суставе, грудной спондилез – болями в пояснице. Иногда боли в суставах являются отраженными, т.е. свя-

занными с заболеваниями внутренних органов: при стенокардии, инфаркте миокарда, опухоли легких (синдром Панкоста), боли, а иногда и ограничение движений отмечаются в плечевом суставе. При патологии тазовых органов – боли в пояснице.

Таким образом патогенетическую цепь развития и течения псориазической артропатии можно представить следующим образом:

1. Воспалительный процесс в генетически предрасположенных костно-суставных тканях развивается в результате воздействия на них тех или иных стрессоров-патогенов.

2. Дисбактериоз, сопровождающийся расстройством синтеза IgA и фагоцитов, способствует проникновению через слизистые оболочки больных псориазом стрессоров-патогенов.

3. Гормонально-адаптивный ответ организма больных псориазом на действие патогена сопровождается недостаточной секрецией глюкокортикоидов, эстрогенов (эстрадиола) и андрогенов (тестостерона), гиперсекрецией минералокортикоида (альдостерона) и катехоламинов надпочечникового происхождения.

4. Гормональный дисбаланс, в частности, увеличение содержания альдостерона, нарушает электролитный обмен: в цитозоле клеток уменьшается содержание калия и магния, увеличивается содержание натрия и кальция, что расценивается как цитотоксическое состояние.

5. Эндотоксикоз, возникающий при дисбактериозе на слизистых оболочках, способствует нарушению ауторегуляции иммунного ответа на воздействие стрессора-патогена.

6. Аутоиммунная реакция развивается при участии Т-лимфоцитов, в содержании клонов которых имеется дисбаланс.

7. При дисрегуляции работы Th-1 клеток иммунной системы увеличивается или уменьшается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4+/CD8+).

8. Эндокринопатия способствует накоплению провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-6 α , TNF α) в очагах костно-суставных поражений.

9. Провоспалительные цитокины образуются не только в очагах аутоиммунного поражения костно-суставных тканей, но и в печени.

10. Экссудативная фаза воспаления сопровождается увеличением содержания IL-1 α и TNF α .

11. Высокое содержание IL-1 α может сопровождаться гибелью печеночных клеток.

12. Белки острой фазы: С-реактивный белок, амилоид А, α -2 макроглобулин, фибриноген и

др. у больных ПА образуются в печени под воздействием патогена. Гипертермия у этих больных связана с увеличением уровня образования IL-1 α и в зависимости от ее выраженности рассматривается либо как проявление иммунной защиты, либо как сигнал об угрозе жизни больного.

13. Гиперсекреция катехоламинов инициирует развитие воспалительного процесса в костно-суставных тканях и, вероятно, в коже, чему способствует цитотоксическое состояние, обусловленное гормональным дисбалансом. При этом в пораженных тканях наблюдается:

а) переключение оксидантного пути окисления кислорода на оксигеназный;

б) снижение антиокислительной активности крови и тканей в организме больных;

в) разрушение фосфолипидов мембран клеток – развитие перекисного окисления липидов (ПОЛ);

г) увеличение образования продуктов свободнорадикального окисления (СРО). В результате действия ПОЛ и СРО дезорганизуется функция костно-суставных тканей;

д) образование трансмембранных перекисных кластеров, обеспечивающих нарушение перераспределение ионов натрия, калия, кальция и магния во внутри- и внеклеточной среде;

е) развитие гипоксии, вследствие несбалансированности гемостаза в очаге поражения костно-суставной ткани (усиление внутрисосудистого свертывания крови, тромбообразования и пр.);

ж) реализация действия патогенов (белков микробного происхождения, а на определенном этапе развития патологии и собственно аутоантигенов), индуцирующих и поддерживающих аутоиммунный воспалительный процесс.

14. В доклинической стадии развития ПА наблюдается увеличение количества IgM-класса. Позже, когда развиваются клинические проявления заболевания, происходит переключение синтеза иммуноглобулинов на антитела класса IgG-изотопа.

15. Комплекс патологических состояний в органах и системах органов, характеризующих метаболический синдром, истощают систему адаптации, вследствие чего отягощается течение ПА.

16. При увеличении до физиологического уровня содержания глюкокортикоидов, эстрогенов (эстрадиола), андрогенов (тестостерона) и нормализации секреции альдостерона начинается процесс клинической ремиссии, в котором участвует IL-2, IL-3, INF γ , активирующие действие Т-киллеров и NK-клеток.

17. В развитии остеопороза, сопровождающего инициацию и течение ПА, участвуют патогенетически связанные между собой факторы (снижение содержания эстрадиола, генетически обусловленное снижение всасывательной способности кишечника кальция и витамина Д, дисбактериоз, нарушение функции иммунитета, нарушение эндотелиального синтеза оксида азота и пр.).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных ПА на сегодняшний день сопряжено с определенными трудностями, в основе которых лежит недостаточная осведомленность дерматологов с механизмами развития и течения ПА, а иногда и с непризнанием ключевых звеньев патогенеза этой патологии. Тормозит внедрение в практику лечения больных ПА прогрессивных методов, обеспечивающих не только хороший клинический эффект, но и не причиняющих вреда здоровью больных, недостаточные знания дерматологов о механизме действия тех или иных препаратов, особенно гормонов в малых дозах. Ряд врачей привержены к копированию опыта «Запада», включая в комплексное лечение больных ПА метотрексат и нестероидные противовоспалительные препараты. Это не только не приносит желаемого эффекта при лечении больных ПА, но и тормозит развитие научных исследований по этой проблеме.

Как было показано выше, стресс является ведущим фактором формирования аутоиммунной патологии, к которой относится и ПА. Воздействие любого стрессора на организм человека опосредуется через центральную нервную систему, в которой на молекулярном уровне развиваются процессы, могущие носить патологический характер. Разнообразные комбинации таких взаимосвязанных повреждений определяют, как теперь достоверно установлено, специфику течения болезни при каждом конкретном заболевании. У больных ПА этот процесс определяется описанным выше состоянием нейро-эндокринной регуляции метаболических процессов в клетках и внеклеточной среде различных органов и тканей. Поэтому при разработке плана лечения больного ПА следует учесть необходимость восстановления функционального равновесия между нервной и эндокринной звеньями регуляции метаболических процессов в пораженных тканях. Необходимо также мобилизовать компенсаторные механизмы для преодоления дезадапционной реакции регулирующих систем на дей-

ствие стрессора-патогена, вызвавшего развитие или обострение заболевания. Таким эффектом, по проспективным данным, обладает Пангорол-200 – по 2 табл. 3 раза в день до 3-4 недель.

В лечебный комплекс следует также включать средства, обеспечивающие нормальное функционирование центральной нервной системы (ЦНС). В последние годы в периодической медицинской литературе появлялись сообщения о значимости магния для нейрохимических процессов, обеспечивающих нормальную физиологию нервной системы. Доказано, что магний является естественным антистрессовым фактором. Этот ион тормозит развитие процессов возбуждения в ЦНС и снижает чувствительность организма к воздействию патогенов. Магний необходим для нормального обмена нейромедиаторов (катехоламинов, тирезина, дофамина, норадреналина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты). Он играет важную роль в образовании более трехсот ферментов, принимает участие в энергетической и электролитном обменах, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. Магний способствует расслаблению мышц сосудов, улучшая кровоснабжение тканей. По содержанию в клетке магний занимает второе место после калия. До 88-90% внутриклеточного магния находится в функциональной связи с АТФ, обеспечивая, таким образом, клетки необходимой энергией. Магний непосредственно регулирует состояние клеточных мембран и трансмембранный перенос калия, кальция.

Магний является физиологическим регулятором продукции альдостерона. Недостаток этого иона вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников и увеличение продукции минералокортикоида. В результате внутриклеточное соотношение натрия и калия нарушается в пользу первого, что рассматривается как патологическое состояние.

При недостатке магния развивается относительная гипостроения, что усиливает эффект сниженного содержания этого гормона у больных ПА. Дефицит магния в организме проявляется в виде раздражительности, тревожности, подавленности (депрессии), что, как известно, характерно для больных ПА. Магний способствует всасыванию калия, фосфора, витаминов В, С, Е в кишечнике и фиксации калия в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран. При обнаружении его в плазме крови ниже 0,8 ммоль/л следует говорить о дефиците магния. Снижение

содержания магния в организме наблюдается при употреблении рафинированных продуктов, при стрессе, при действии неблагоприятных экологических факторов, при употреблении ряда лекарств.

Доказано, что магний и витамин В₆ обладают взаимопотенцирующим действием. Пиридоксин существенно улучшает всасывание магния в кишечнике, повышает проницаемость клеточных мембран и таким образом увеличивает внутриклеточную концентрацию магния и фиксацию в клетке калия. Поэтому применение препаратов магния и пиридоксина бесспорно показано при лечении больных ПА, и тем более, когда их состояние сопровождается психоэмоциональными расстройствами, обусловленными нарушением функционального состояния ЦНС. Кроме того, следует учитывать, что дефицит витамина В₆ сопровождается вегетативной дисрегуляцией и нарушением адаптации к стрессовому воздействию патогена.

Вначале в комплекс лечебных средств, использовавшихся для лечения больных ПА, мы включали 25% раствор сернокислой магнезии внутримышечно по 3-10 мл один раз в сутки и 3% раствор бромистого натрия по 1 столовой ложке 3 раза в день до 30 дней. Последний препарат назначался с целью снижения минералокортикоидной активности надпочечников и оказания седативного эффекта – восстановления равновесия между процессами возбуждения и торможения в ЦНС.

С появлением такого препарата как «Береш Магний плюс В₆», который способен повышать устойчивость к стрессу, естественно, предпочтение отдается ему. Как известно, этот препарат состоит из магния цитрата (463,93 мг) – органической соли и магния оксида (352,92 мг – неорганической соли и витамина В₆ (1,6 мг), что соответствует суточной потребности человека. Поэтому этот препарат назначается один раз в сутки. Органическая соль магния обеспечивает высокую биодоступность иона, т. к. его цитрат является лучшим проводником в клетку. Магний оксид обеспечивает пролонгированное всасывание и распределение иона магния. При этом установлено, что витамин В₆ потенцирует большинство фармакологических эффектов магния, способствуя его проникновению в клетки. В свою очередь, магний, участвуя в активации пиридоксина в печени, облегчает его участие в метаболических процессах в организме.

Поскольку стресс играет ведущую роль в патогенезе ПА, помимо «Береш Магний плюс В₆»

уместно назначение и ноотропных препаратов, которые оказывают положительное воздействие на течение патологических процессов, в ЦНС, обусловленных стрессом и осложненных интоксикацией, а также длительным приемом антибиотиков.

Нейропротективным действием, как известно, обладает Пироцетам. Но особого внимания заслуживает синтезированный на его основе, Ноопепт (Российского производства), рекомендованный для лечения и фармакопрофилактики стрессиндуцированных заболеваний, к которым относится ПА. Прием этого препарата показан при интоксикациях, депрессивном синдроме, невротических расстройствах. Он усиливает обмен АТФ и увеличивает уровень содержания цАМФ, что, как известно, улучшает течение псориатической болезни. Под его действием улучшается общий психоэмоциональный баланс. Помимо этого, он подавляет действие провоспалительных цитокинов, оказывает антиоксидантный эффект. Принимают препарат по одной таблетке (10 мг) два раза в день (утром и вечером до 16 часов). Средний курс приема препарата 1,5-3 месяца. Возможен повторный курс после месячного перерыва.

Установлено, что опиоидные пептиды, в частности Энкефалин, обладают антистрессовым действием. При их введении в организм нормализуется активность нейроэндокринной системы (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-нейрогипофизарной, симпатoadреновой), что приводит к нормализации гомеостаза, энергетического обмена и иммунореактивности организма. Таким эффектом обладает Деларгин (синтетический аналог лейкенкефалина). По одной таблетке (0,001) один раз в сутки 10 дней.

В связи с излагаемой проблемой улучшения функционального состояния ЦНС у больных ПА, нельзя не упомянуть о средствах положительно влияющих на мозговое кровообращение и, следовательно, улучшающих функционирование ее структур. Такая проблема может возникнуть при лечении больных ПА старших возрастов с дисциркуляторной энцефалопатией. Циннаризин по 2 таблетки 3 раза в день, «Ницериум 30 УНО» по 60 мг/день 14 дней, затем по 30 мг/день 30 дней не только улучшают память, регулируют психоэмоциональные реакции, но и тормозят развитие стресс- и возрастзависимые изменения в ЦНС.

«Ницериум 30 УНО» можно назначать и для профилактики прогрессирования сенсоневральной тугоухости.

Как было показано выше, у больных ПА наблюдается снижение содержания глюкокортикоидов (ГКК), эстрогенов (эстрадиола) и андрогенов (тестостерона) при существенном увеличении содержания альдостерона и катехоламинов надпочечникового происхождения. Недостаточное содержание этих гормонов является основными звеньями в механизме развития ПА. Придерживаясь этой точки зрения, мы использовали их в дозах близких к физиологическим, при которых исключается маскулинизация или феминизация больных или побочные эффекты, характерные при введении больших доз глюкокортикоидов. Одновременно мы считали необходимым снизить увеличенное образование альдостерона и катехоламинов и таким образом нормализовать воздействие на организм больных этого очень важного гормонального комплекса, что благоприятно сказывается на нейро-эндокринных взаимосвязях, иммунных и метаболических процессах.

Низкие дозы пероральных ГКК (10 мг преднизолон или эквивалентные дозы других препаратов) обладают болезнью-модифицирующими свойствами, приводя к снижению скорости деструкции костно-суставных тканей. Мы назначаем триамсинолон по 1-2 таблетки в сутки (4-8 мг) в 8-9 часов утра и в 12 часов дня ежедневно во время всего курса лечения [55].

Эстрадиол в 0,1% масляном растворе вводим внутримышечно по 1 мл 2 раза в неделю. Этот гормон, как известно, оказывает кальцийантирезорбтивное влияние на костную ткань через непосредственное влияние гормона на целый ряд биологически активных веществ, принимающих участие в костном ремодулировании. Кроме того, эстрогены увеличивают всасывание кальция в кишечнике, что приобретает особое значение при наличии у этих больных функциональной недостаточности системы ЖКТ. При этом логично было допустить целесообразность сочетания описанного выше гормонального комплекса с ежедневным введением в организм больных экзогенного кальция. Вначале мы назначали 0,25% раствор хлористого кальция под кожу по 2 мл до 30 дней. В последующем, когда появились препараты, увеличивающие абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, повышающие минерализацию костей при одновременном снижении резорбции кальция из костей, назначались Альфакальцидол (Альфафоркал) и др.

Тестостерон обладает анаболическим эффектом. При этом следует знать, что в больших дозах он может повышать функцию щитовидной железы

и увеличение энергетического дефицита. Кроме того, избыток тестостерона способствует нарушению электролитного обмена – задержке натрия в организме, нарушение соотношения калия и натрия в клетках.

В небольших дозах тестостерон способствует фиксации кальция в костях, увеличивая костную массу при остеопорозе. При этом стимулируется синтез внутриклеточных ферментов, в результате чего усиливаются процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Мы вводим 1% масляный раствор тестостерона внутримышечно, как и эстрадиола, два раза в неделю (в одни и те же дни, но в разные ягодицы).

Рассчитывая на анаболический эффект тестостерона в составе названного выше гормонального комплекса, в случаях, когда у больных имеются проявления дистрофии, нередко наблюдающейся после длительного безуспешного лечения ГKK в больших дозах, следует предусмотреть увеличение в пищевом рационе белоксодержащих продуктов. При этом нельзя забывать, что многие пищевые продукты в настоящее время богаты аллергенами. Настойчивая рекомендация так называемой гипосенсибилизирующей диеты и «нормального» режима питания намного улучшает терапевтический эффект (подробно см. ниже).

Повышенную минералокортикоидную функцию коры надпочечников можно подавить пероральным приемом Верошпирона в дозах 0,05-0,1 в 18, 20 и 22 часа до 2-3 недель. При этом следует восполнить дефицит в организме больных ионов магния и калия пероральным приемом Аспаркама по 1-2 таблетки 3 раза в день до 30 дней.

С целью улучшения кровообращения в пораженных воспалительным процессом костно-суставных тканях и тем самым способствовать доставке к ним гормонов и других необходимых веществ необходимо назначение вазоактивных препаратов – Теоникола (ксантинола никотината) или Трентала по 2 таблетки 3 раза в день после еды.

Комплекс препаратов, состоящий из средств восполняющих недостаточное содержание в организме больных ГKK (Дексаметазон), эстрогенов (эстрадиол), андрогенов (тестостерон), уменьшающих образование альдостерона (Верошпирон), насыщающих организм калием и магнием (Аспаркам), увеличивающий абсорбцию кальция в кишечнике (Альфафоркал и др.), улучшающих гемомикроциркуляцию в пораженных тканях (Трентал, Теоникол – Ксантинола никотинат) для

краткости изложения мы назвали «Гормональным комплексом», считая, что гормоны в нем имеют первостепенное значение. Этот комплекс оказывает нормализующее влияние на нейроэндокринную и иммунную системы, способствует нормализации обменных процессов о чем свидетельствуют положительные сдвиги в течении суставного синдрома и, нередко, разрешение псориатических высыпаний на коже. Последнее позволяет допустить, что воспалительный процесс в тканях костно-суставных образований и в коже при псориатической болезни развивается с участием одних и тех же механизмов.

Из 210 наблюдавшихся нами больных ПА в возрасте от 17 до 72 лет (женщин – 113, мужчин – 97 человек) после месячного курса лечения «гормональным комплексом» у 168 человек (80,3%) с умеренной, средней и даже тяжелой степенью тяжести течения заболевания отмечалось существенное уменьшение или полное исчезновение болей в пораженных суставах, увеличение подвижности в них. В значительной мере восстановилась работоспособность. У остальных 38 пациентов (19,7%) отмечалось ослабление этих расстройств, однако не мешающих самообслуживанию. Следует отметить, что неполное клиническое выздоровление после месячного лечения «гормональным комплексом» было у лиц с существенными отклонениями от нормы в состоянии ЖКТ, печени и т.п. Лечебное (диетическое, медикаментозное) воздействие на эти источники отрицательных импульсов (стрессоров) на ЦНС и повторное через 3-4 месяца лечение «гормональным комплексом» приводило к полной клинической ремиссии без рецидивов ПА в течение ряда лет. Рентгенологически у всех этих больных установлена стабилизация костно-суставной деструкции и в большинстве случаев уменьшение остеопороза.

Таким образом, обследование и наблюдение за больными ПА в процессе и после проведения заместительной гормонотерапии в малых дозах позволяет утверждать, что страх некоторых врачей перед таким лечением необоснован.

Описанный выше комплексный подход к лечению больных ПА следует рассматривать как базисный в цепи патогенеза заболевания. Противопоказанием к назначению «гормонального комплекса» являются неопластические процессы, невропатический синдром, периоды беременности и лактации.

Следует, однако, отметить, что эффективность «гормонального комплекса» оказалась явно недо-

статочной и даже сводилась к «0», когда прекратилось производство отечественных (Харьковского завода эндокринных препаратов) эстрадиола и тестостерона, а в аптечную сеть поступили импортные препараты под сходными названиями (видимо, с просроченной годностью, что скрывалось фармацевтами).

В связи с описанной выше важной ролью электролитного обмена в механизме развития и течения ПА, заслуживает внимания препарат Тиотриазолин, который, согласно проспективным данным, оказывает профилактическое влияние на состояние этого процесса. Препарат регулирует транспорт катионов через биологические мембраны, обеспечивая нормальное соотношение калия и натрия в плазме и в цитозоле клеток. При этом отмечено гепато- и кардиопротекторное, иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие препарата. По тем же данным, Тиотриазолин потенцирует действие базисных средств. Этот препарат может оказаться полезным на завершающем этапе лечения больных ПА (внутри 0,1 по 1-2 таблетке 3-4 раза в день до 20-30 дней). Побочных эффектов не выявлено.

Механизму развития остеопороза, связанному с недостаточным содержанием эстрогенов (эстрадиола) в последнее время уделяется большое внимание. Появились сообщения о ряде препаратов, оказывающих стабилизирующее воздействие на процесс развития остеопороза [56, 57]. Среди них, на наш взгляд, заслуживает внимания Кальцитонин – Миакальцик (выпускается по 100 МЕ в ампулах для внутримышечного введения) и препараты кальция с витамином Д.

Механизм фармакологического действия Миакальцика связан с его взаимодействием со специфическими рецепторами на остеокластах, что уменьшает их резорбтивную активность и способствует образованию новых клеток. Помимо этого, он обладает анальгезирующим действием, что определяется взаимодействием кальцитонина с опиатными системами мозга и угнетением синтеза тромбоксана A_2 и простогландина E_2 . Препарат, по данным литературы, хорошо переносится больными, отсутствуют побочные явления при длительном применении. Этот препарат может использоваться даже интраназально в дозе 200 МЕ в сутки непрерывно до 3-5 лет.

Препараты кальция с витамином Д в настоящее время считаются базисными для лечения остеопороза. Эти препараты угнетают костную резорбцию кальция, одновременно усиливают абсорбцию

иона кальция в желудочно-кишечном тракте. По данным литературы [56, 57], препараты кальция с витамином Д увеличивают подвижность суставов и угнетают синтез провоспалительных цитокинов. Все это, как будто, соответствует определенным звеньям патогенеза ПА. Однако установлено, что препараты кальция с витамином Д следует принимать отдельно от эстрогенов [58]. Это защищает от развития аденом и злокачественных новообразований. Поэтому включение в «гормональный комплекс» препаратов типа «Кальций Д3 Никомед» не следует. При необходимости его можно рекомендовать спустя 2-3 месяца после лечения «гормональным комплексом».

В связи с отмеченной в предыдущем разделе вероятной патогенетической значимостью недостаточного содержания эндотелиального оксида азота в развитии остеопороза при ПА, нельзя не обратить внимания на сообщения, в которых подчеркивается необходимость не только восстановления баланса оксида азота, но и восстановления содержания кальция в крови. При этом обращается внимание на целесообразность сочетать препараты кальция с Глютаргоном, который, содержа в своем составе L-аргинин, улучшает почечную гемодинамику и повышает эффективность регуляции гомеостаза кальция, снижает темп резорбции кальция из костной ткани при одновременном более интенсивном захвате кальция костями для образования новой костной ткани. Считается целесообразным включение в этот комплекс Индапамида, который за счет антиоксидантных свойств вызывает прямое вазодилатирующее действие и тем самым повышает биодоступность оксида азота, уменьшая при этом его инактивацию. Этот препарат снижает уровень кальцийурии путем повышения канальцевой реабсорбции кальция в почках. Улучшение почечного кровотока способствует повышению активности 1α -гидрогеназы и увеличению продукции активного метаболита витамина Д₃, что улучшает эффективность действия кальций-регулирующих гормонов.

Описывая механизм действия Индапамида, возникает вопрос: а стоит ли при его назначении рекомендовать больным ПА принимать вазоактивные препараты, о которых говорилось выше? Для того, чтобы ответить на этот вопрос, необходимы соответствующие исследования.

Возможно, не стоит проходить мимо сообщения, в котором изосорбид мононитрата представляется как донатор оксида азота и его прием до 3 месяцев приводит к снижению костной

резорбции. При остеопорозе, вызванном приемом преднизолона, положительный эффект отмечен при приеме L-аргинина [59].

Дозы современных препаратов, влияющих на состояние остеопороза у больных ПА, должны определяться с учетом степени выраженности и распространенности этого состояния, его локализации (особенно в позвоночнике) и остроты течения остеоартропатии, что подлежит соответствующему изучению.

Как было показано выше, на процесс развития патологического состояния в костно-суставных тканях оказывает влияние увеличенное содержание катехоламинов надпочечникового происхождения. Развивающаяся при этом гипоксия оказывает повреждающее действие на метаболизм в этих образованиях. Миофедрин, по проспективным данным, вытесняет адреналин из рецепторов и тем самым уменьшает его повреждающее действие. Наблюдающееся при гипоксии усиление свободнорадикального и перекисного окисления липидов играет существенную роль в повреждении фосфолипидов клеточных мембран. Этот процесс тормозится антиоксидантами, из которых наиболее эффективно действует сочетание токоферола (витамина Е) с сульфидсодержащими препаратами (ДМСО, Унитиол).

Вопрос об эффективности и целесообразности лечения больных ПА с помощью средств, влияющих главным образом на остеопороз, не решен по сей день, несмотря на наличие в аптечной сети ряда препаратов достаточно эффективно влияющих на этот процесс. Однако эти препараты не подавляют основное проявление заболевания – воспаление в костно-суставных тканях. Поэтому кальций-антирезорбтивные препараты следует включать в базисную патогенетическую терапию больных ПА.

Как было показано выше, важным звеном механизма адаптации организма больных ПА при воздействии на него стрессоров-патогенов является состояние иммунной системы и ее составляющей – цитокиновой среды. Установлено, что дисбаланс, а не общий уровень гиперцитокинемии определяет механизм развития воспаления [60].

При обострении воспалительного процесса в костно-суставных тканях больных ПА наблюдается высокий уровень содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-6 α , TNF α), в том числе печеночного происхождения. Печеночными клетками при этом вырабатываются в большом количестве белки острой фазы, вызывающие

порой опасные для пациента гипертермию, тахикардию, слабость, анорексию, артериальную гипотензию.

Коррекция цитокинового баланса может способствовать более эффективной борьбе иммунной системы с патогенами, вызвавшими как возникновения заболевания, так и его обострение, а также с сопутствующими патологическими состояниями в органах и системах органов, отягощающих течение ПА. Препаратом выбора, который может обеспечить такой эффект, может быть Гропринозин, который увеличивает пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов. При этом его влияние на Т-клеточный иммунитет выражен в большей степени, чем на В-клеточный. В частности, он нормализует соотношение количества Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), восстанавливая значение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). Кроме того, препарат повышает активность натуральных киллеров и макрофагов, увеличивает синтез и высвобождение противовоспалительных цитокинов Т-клетками IL-2, IL-3, IL-4, NK-киллерами – IL-2 и IL-12, обеспечивающих цитотоксический эффект, В-лимфоцитами – IL-5, IL-6, IL-10, что влечет за собой выработку антител. Индуцированные макрофаги увеличивают образование INF γ . Таким образом, гропринозин может способствовать процессу ремиссии ПА. Препарат назначается по 50-100 мг/кг массы тела до 4 недель.

Особого внимания заслуживают препараты – индукторы интерферона, такие, например, как Амиксин, Циклоферон, Амизон, Кагоцел и др. Эти препараты, помимо противовоспалительного и жаропонижающего эффектов, оказывают анальгезирующее действие. Установлено иммунорегулирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее свойство, например, Амизона. Этот препарат не оказывает раздражающего действия на слизистую ЖКТ, не угнетает костномозгового кроветворения и не оказывает отрицательного влияния на периферическую кровь. По противовоспалительному эффекту Амизон и Диклофенак натрия не отличаются. Но, в отличие от Диклофенака натрия Амизон не оказывает повреждающего влияния на ЖКТ. В то же время Амизон, благодаря иммуномодулирующим, антиоксидантным и интерферонотропным свойствам, нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, о чем свидетельствует нормализация в крови уровня содержания Ig A, M, G, НСТ-теста, показателей клеточного иммунитета.

Амизон уменьшает прогрессирование деструктивных и воспалительных процессов в суставах. По своей эффективности Амизон не уступает Нимесулиду и Индометацину. При этом он нормализует содержание CD3+ и CD4+-лимфоцитов и соотношение CD4+/CD3+, снижает содержание провоспалительного цитокина – IL-1 и повышает содержание противовоспалительного IL-10 в крови. Этот препарат безопасен для здоровья больных. В отличие от Индометацина и Нимесулида, двухнедельный прием Амизона, по данным французских исследователей, не ухудшает функционального состояния почек, печени, ЖКТ, гемодинамики у больных с суставным синдромом [61].

Индукторы интерферона слабоаллергенны и не приводят к образованию в организме пациента антител к этим препаратам. Их прием сопровождается пролонгированной продукцией эндогенного интерферона. Физиологические дозы этих препаратов, достаточные для достижения терапевтических и профилактических эффектов, стимулируют нейтрофилы периферической крови, повышают их противовоспалительный потенциал.

Однако, из-за динамической сложности сигнальной системы цитокинов представляется маловероятным, что само по себе ингибирование провоспалительных цитокинов обеспечит стойкую клиническую ремиссию ПА. Такое ингибирование при одновременном воздействии на другие патогенетические звенья, определяющие течение заболевания, может не только сдвинуть нарушенный баланс цитокинов, но и по восходящей сигнальной системе способствовать нормализации других звеньев патогенеза ПА.

Наши многолетние наблюдения свидетельствуют, что у 100% больных ПА имеют место в большей или меньшей степени выраженные отклонения в функциональном состоянии органов пищеварения, которые в обобщенном виде можно характеризовать как хронические гастро-энтероколиты, хронические гепатиты, часто протекающие бессимптомно. Специалисты гастроэнтерологи-гепатологи такое состояние обычно уточняют по выраженности той или иной преобладающей локальной патологии. При значительных деструктивно-функциональных изменениях в том или ином отделе пищеварительной системы возникают источники стресс-индуцирующих импульсов воздействующих на ЦНС, что, как было показано выше, является причиной неполной клинической ремиссии забо-

левания и рецидивов. В этих случаях больной ПА подлежит лечению у соответствующих специалистов, о чем детально следует объяснить пациенту.

При малосимптомном или бессимптомном течении патологического процесса в органах пищеварения, когда врачи гастроэнтерологи исключают органическую патологию, следует все же обратить внимание на это патогенетическое звено ПА, порой в значительной мере определяющего течение костно-суставного процесса.

Дисбактериоз, сопровождающий дисфункцию ЖКТ, в значительной мере отрицательно влияет на функциональное состояние нейроэндокринной и иммунной систем, играющих, как было показано выше, существенную роль в течении костно-суставного синдрома при ПА. Поэтому назначение пробиотиков, способствующих восстановлению нормальной микробной флоры в ЖКТ, сдерживающих рост и размножение патогенных и условно-патогенных микробов и, таким образом, способствующих восстановлению защитных свойств флоры (колонизационной резистентности) и слизистой оболочки (модуляция иммунной системы), обеспечивает нормализацию уровня неспецифического и специфического иммунного ответа организма больных и уменьшает отрицательное влияние на ЦНС. Назначение пробиотиков целесообразно сочетать с рекомендацией строго соблюдать гипосенсибилизирующую диету, содержащую достаточное количество пищевых волокон (см. ниже).

Доказано, что пробиотики, содержащие в препарате ограниченное количество штаммов микроорганизмов, менее эффективны, чем мультипробиотики, так как известно, что бактериальные штаммы могут взаимно стимулировать или ослаблять друг друга. Поэтому дефицит одного штамма неизбежно приводит к ослаблению другого. В связи со сказанным, заслуживает внимания пробиотик Симбитер (ООО О.Д. Пролисок), в состав которого входит более 10 самых необходимых для микробиоценоза кишечника живых штаммов микроорганизмов. Все эти штаммы обладают кислото-, желче- и ферментостойчивостью, благодаря чему без значительных потерь попадают по месту назначения в кишечнике. Симбитер не содержит штаммы *E. coli*, которые в ряде случаев способны заимствовать агрессивные свойства от других потенциальных патогенов своего или близкого вида, что существенно улучшает профиль безопасности препарата. Кроме регуляции микробиоценоза ЖКТ Симбитер улучшает

его моторику, оказывает модулирующее влияние на иммунную систему и, следовательно, способствует улучшению функционального состояния печени.

Пробиотик Лацидофил содержит в одной капсуле не менее 2 млрд. живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus rarnnosus*, штамм Rosell-11 (95 %) и *Lactobacillus acidophilus*, штамм Rosell-52 (5%). Эти бактерии резистентны к агрессивной кислой среде желудка, желчных кислот. Взрослым Лацидофил назначается по 2 капсулы 3 раза в день, 20 дней. Считают, что лактобактерии в значительной степени обеспечивают уровень не специфического и специфического иммунного ответа организма. Кроме того, лактобактерии являются прямыми ингибиторами многих патогенов и продуцируют антимикробные субстанции, подавляющие их рост. Прием Лацидофила, по проспективным данным, способствует увеличению числа бифидо- и лактобактерии, исчезновению условно-патогенных микроорганизмов, восстанавливает микробный кишечный пейзаж.

При обнаружении у больных ПА хламидиоза, микоплазмоза санация антибиотиками иногда продолжается в течение многих дней. Это негативно сказывается на и без того нарушенном функциональном состоянии ЖКТ и печени, что должно отрицательно сказаться на состоянии иммунной системы и, следовательно, на течении воспалительного процесса в костно-суставных тканях. В этих случаях «гормональный комплекс» целесообразно сочетать с иммуномодуляторами, пробиотиками, гепатопротекторами, а также препаратами, стимулирующими образование интерферонов. Заслуживает внимания Нуклеинат, который, усиливая действие антибиотиков, оказывает иммуномодулирующий эффект и индуцирует образование интерферона. Таким образом, этот препарат обеспечивает надежный противохламидийно-микоплазменный эффекты и способствует противовоспалительному действию «гормонального комплекса».

В связи с дисбактериозом кишечника возможна существенная токсическая нагрузка на экскреторные органы, в особенности на печень и почки. В этих случаях показана и энтеросорбция, которая, не имея собственной фармакодинамики, тем не менее оказывает системное воздействие на организм, в частности, способствует компенсации всех звеньев иммунной системы, что важно для благоприятного течения ПА. Установлено, что энтеросорбция, связывая токсические метаболиты и токсины бактерий в просвете кишечника, пре-

рывает процессы резорбции и циркуляции их в организме, что способствует уменьшению метаболической и токсической нагрузки на печень. Это положительно влияет на функциональное состояние и других органов. Одним из наиболее эффективных энтеросорбентов является Энтеросгель, назначают по 1-2 столовые ложки 3 раза в день за 1,5-2 часа до еды или через 20-33 минут после еды.

Восстановление функциональной активности печени возможно с помощью ряда препаратов, оказывающих положительное влияние на гепатоциты и процесс выделения желчи (Эссенциле, Гепабене и др.). Однако воздействовать на процесс восстановления функциональной активности печени, поджелудочной железы и пр. врач-дерматолог должен только после компетентной консультации специалиста гастроэнтеролога-гепатолога. А в некоторых случаях выявленная патология подлежит лечению в специализированном стационаре при одновременном наблюдении дерматолога за течением ПА.

Как известно, клетки эпителия слизистых оболочек ЖКТ человека являются важным звеном защиты организма от воздействия патогенов. Нарушение функции этого барьера связывают с состоянием иммунной системы и, в последнее время, и с дефицитом цинка. В этой связи не лишне вспомнить о каплях Береш Плюс производства АО «Береш Фарма» (Венгрия), в состав которых входят большинство микроэлементов, способствующих нормальному функционированию иммунной системы.

При лечении пациентов с псориатической артропатией, протекающей на фоне метаболического синдрома, целесообразно «гормональный комплекс» сочетать с внутривенным введением Липофлавона по 2 флакона в 20 мл физиологического раствора один раз в неделю № 3-4 [54, 56]. Липофлавон можно заменить Амарилом (0,002, 0,003, 0,004) по одной таблетке 3 раза в день до 30 дней, который, уменьшая проявления ожирения, вызывает достоверное увеличение секреции адипонектина, обладающего защитным антиатерогенным действием по отношению к эндотелию сосудов (ангиопротекция), количество которого увеличивается по мере уменьшения веса тела. В результате улучшается функция эндотелия сосудов, увеличивается продукция монооксида азота. Препарат снижает количество провоспалительных цитокинов, стимулирует секрецию инсулина, снижает содержание ферментов, которые участвуют в перекисном окислении

липидов, снижает уровень содержания общего холестерина, а также увеличивает содержание антиатерогенного агента – ЛПВП.

Такое лечение следует сочетать с соблюдением строгой гипосенсибилизирующей диеты, при которой исключаются: мясо свиное, утки, гуся, барана, индейки, кур (тех птиц, которые кормились комбикормом, содержащим искусственный белок, антибиотики, стимуляторы роста и т.п.), колбасные изделия, яйца птиц, рыбная икра, искусственная икра, а также мозги, печень, почки.

Не рекомендуется: жареное, тушеное, маринованное, копченое, соленое и консервированное мясо даже разрешенных сортов (см. ниже), пресное, в том числе кипяченое, парное молоко, йогурт, плавленые сыры всех видов, свиное и баранье сало, мед, варенье, конфеты, торты, пирожные, сдобные булочки, шоколад, какао, кофе, макаронные изделия, фасоль, горох.

Противопоказаны: цветная капуста, синие баклажаны, кабачки, помидоры, огурцы (и блюда из последних), любые ягоды, дыни арбузы, (выращенные с применением стимуляторов роста и т.п.), абрикосы, цитрусовые.

Рекомендуются: в отваренном виде или в виде паровых котлет мясо телятины, говядины, кролика, рыбы. Бульон следует полностью исключить, супы готовить на воде; молочно-кислые продукты (кислое молоко, кефир, простокваша, творог, сметана); нерафинированное подсолнечное и сливочное масла; сахар-песок до 3 чайных ложек/день, картофель в отваренном виде 2-3 раза в неделю, хлеб черный или «отрубной»; красный бурлак, морковь, белокочанная капуста (в любом виде), гречневая и овсяная крупы, рис; из фруктов – только яблоки «семеренко».

Описанный выше диетический режим следует сочетать со строгим временем приема пищи: 4 раза в день, с перерывом 4,5 часа максимум, в одно и то же время при допустимом отклонении ± 10 минут. Пища должна быть теплой (ни холодной, ни горячей), необильной, недосоленной. При этом исключается перец, горчица, уксус, майонез, кетчупы, алкоголь в любом виде и курение.

В дерматологической практике могут встретиться больные ПА, у которых воспалительный процесс в области костно-суставных тканей сопровождается анкилозированием. В этих случаях «базовая терапия», описанная выше, может сочетаться с назначением протеолитических ферментов, которые гидролизуют пептиды, связывающие аминокислоты белка и растворяют

фибринозные и подобные им структуры в области пораженных суставов. Таким эффектом обладает препарат Серрата [63], изготовленный из непатогенной кишечной палочки *Serratia E15* и относится к α -2-макроглобулинам. Он обладает не только фибринолитической, но и противовоспалительной, противоотечной активностью, ослабляет боль, блокируя освобождение болевых аминов из воспаленных тканей. Гидрализуя брадикинин, гистамин и серотонин, препарат уменьшает дилатацию и проницаемость капилляров [64].

При относительно длительном течении патологического процесса в суставах могут наблюдаться, помимо анкилозирующего процесса, структурные изменения в суставном хряще. Имеются средства способные модифицировать этот процесс – глюкозамин сульфат, который можно использовать в процессе проведения лечения «гормональным комплексом», что будет содействовать торможению процессов разрушения суставного хряща и эффективному стимулированию его регенерации.

При лечении больных ПА некоторые врачи назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), основываясь на том, что они ослабляют воспалительный процесс в области пораженных костно-суставных тканей и болевой синдром. При этом игнорируется то, что НПВП негативно влияют на защитный потенциал и без того скомпрометированной слизистой оболочки ЖКТ, вследствие блокады циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и снижения синтеза гастропротективных простагландинов.

Между тем, достоверно установлено, что даже низкие дозы аспирина способны существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита, с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [65, 66].

Исследования, проведенные во Франции в 2005 году, показали, что из 6823 человек, принимавших ШВП в течение трех недель, в 68% случаев имелись клинические проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни в виде изжоги и/или регургации кислого желудочного содержимого в пищевод, отрыжка, загрудинные боли, дисфагия.

Даже малые дозы НПВП, отрицательно влияя на слизистые ЖКТ, способствуют риску развития патологии в печени и пр. Клинические проявления поражения этих органов при приеме НПВП неспецифичны, они могут быть маловыраженными или вовсе отсутствуют. Но могут быть осложнения в виде железодефицитной анемии и

потери белка через поврежденную слизистую оболочку (протеиновая энтеропатия), тонкокишечная непроходимость, обострение неспецифического язвенного колита.

По частоте развития побочных эффектов НПВП занимают лидирующие позиции. В мире они достигают 20-25%, а в Украине 50%. Основными осложнениями при применении этих препаратов являются, помимо эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, токсические гепатиты. К факторам риска развития НПВП-ассоциированных язв в области ЖКТ относят пожилой возраст (75 лет и старше), наличие язв в желудке или двенадцатиперстной кишке в анамнезе, одновременный прием ГГК.

Для предотвращения повреждающего действия НПВП на ЖКТ были созданы препараты селективно блокирующие циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2), однако такой представитель этой группы препаратов, как Нимесулид проявляет высокую гепатотоксичность. Установлено, что селективные НПВП, ингибирующие ЦОГ-2, следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой недостаточностью, нефротоксическим синдромом, циррозом печени с содержанием креатина в сыворотке крови $\geq 2,5$ мг/л. А при склонности к тромбообразованию назначение ингибиторов ЦОГ-2 противопоказано.

Из неселективных НПВП, оказывающих обезболивающее и жаропонижающее действие, лучшим считается Диклофенак натрия. Однако назначение его по 50 мг 3 раза в сутки достоверно чаще сопровождается побочными эффектами со стороны ЖКТ, нередко повышается уровень печеночных трансаминаз, креатинина и снижается концентрация гемоглобина [67].

Больным с заболеванием костно-суставного аппарата рекомендуют назначать Целебрекс по 100 мг 2 раза в сутки. Препарат способствует уменьшению боли, скованности, улучшению клинического индекса остеопороза и функционального состояния больных. Однако и этот препарат полностью не предотвращает повреждения ЖКТ.

Врачи, рекомендуя ингибиторы ЦОГ-2, должны оценивать пользу и риск их применения у конкретного больного, а также учитывать увеличение сердечно-сосудистых расстройств при применении всего класса НПВП (исключая низких доз Аспирина). При назначении НПВП рекомендуется использовать минимально эффективные дозы и минимально короткий период времени.

В случаях резко выраженности болевого синдрома пытаются назначать НПВП в сочетании с гастропротекторами (Омепразол, Фамотидин,

Мизопростол) или с сульфасалазином, метранидазолом, рифаксимином. Однако лучшим способом лечения больных с ПА, по нашим наблюдениям, является назначение «гормонального комплекса». Боли в области пораженных суставов ослабевают и полностью исчезают уже через 1-2 недели после начала терапии. Если больной принимал НПВП до лечения «гормональным комплексом», мы настоятельно рекомендовали отказаться от них, обращая внимание на развитие возможных поражений в ЖКТ, печени и др.

Некоторые врачи для лечения больных псориазом, в том числе осложненного артропатией продолжают назначать антиметаболит – Метотрексат в небольших дозах (7,5–150 мг/сутки) [28, 67]. Однако на какой эффект можно рассчитывать, назначая иммунодепрессанты для лечения больных ПА? Имеются экспериментальные данные о стимулирующем влиянии низких доз иммунодепрессантов на клеточный иммунитет и возможность регуляции супрессии с помощью различных доз и интермиттирующих схем их введения, что, как-будто, говорит о целесообразности применения этих препаратов. Между тем достоверно установлено, что малые дозы метотрексата (5-25 мг/день) препятствуют образованию пуринов и пиримидинов, необходимых для синтеза ДНК и РНК и следовательно, угнетают клеточную пролиферацию лимфоцитов, участвующих в воспалительном процессе. Ингибируется продукция IL-4, IL-6, IL-13, TNF, интерферона γ , гранулоцит-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, замедляется темп формирования костной ткани, что у пациентов с псориазическим артритом сопровождается увеличением экскреции кальция с мочой и калом.

Даже малые дозы метотрексата способствуют развитию дисбактериоза и дефициту витамина B₉ (фолиевой кислоты), в особенности при патологии в ЖКТ, которая, как уже отмечалось выше, имеет место у 100% больных ПА. Дефицит же витамина B₉ отрицательно сказывается на иммунной системе – образовании и функционировании лимфоцитов/макрофагов. В печени при этом развивается холестаз [68].

Обладая иммунодепрессивным свойством, и таким образом, подавляя естественную защитную реакцию организма, ослабляя и задерживая миграцию лейкоцитов в зону воспалительного повреждения в костно-суставных тканях, цитостатики, в итоге, замедляют выведение клеток, подвергшихся воздействию патогенов, что препятствует клиническому выздоровлению.

Несмотря на наличие ряда серьезных побочных эффектов, сопровождающих лечение иммунодепрессантами больных ПА, некоторые врачи упорно продолжают назначать эти препараты, преследуя «быстрый эффект», который, в итоге, серьезно вредит пациентам.

Следует подчеркнуть, что НПВП и метотрексат не оказывают положительного влияния на механизмы развития и течения ПА. Их действие распространяется только на симптомы заболевания: НПВП, сравнительно, быстро ослабляют проявления болевого синдрома, а цитостатики, подавляя иммунологические процессы, только замедляют их развитие, что способствует хронизации заболевания и клинически часто определяется как неполная ремиссия.

«Ремиссия» или «неполная ремиссия» у больного ПА не могут означать полного или почти полного преодоления организмом хронической псориатической патологии. Наступает другая фаза течения заболевания, которая может продолжаться неопределенно долго, если система адаптации больного не испытывает чрезмерного напряжения в связи с воздействием на нее патогенов-стрессоров. Поэтому псориатическую болезнь и, в частности, ПА, следует рассматривать как хроническую патологию, течение которой связано с состоянием системы адаптации, испытывающей постоянное, порой сильное воздействие со стороны органов и систем органов, находящихся в болезненном состоянии. Это вынуждает систему адаптации обеспечивать устойчивость организма не только на воздействие патогена-стрессора, вызвавшего развитие/обострение псориатической болезни, но и на преодоление патологического состояния в органах/системах органов, находящихся в болезненном состоянии (ЖКТ, печень, поджелудочная железа и др.). Чем таких органов/систем органов больше и чем тяжелее протекает в них патология, тем больше требуется от системы адаптации больного псориазом выделять биологически важных субстанций, необходимых для

обеспечения устойчивости организма (жизнеспособности). При определенных условиях резервы системы адаптации могут истощиться и организм больного не в состоянии будет выделять необходимое количество биологически активных веществ для преодоления действия патогена-стрессора, вызвавшего развитие/обострение псориатической болезни. Такое состояние может способствовать переходу одного клинического состояния заболевания в другое качество – формирование осложнений в виде крупнобляшечного псориаза или ПА.

При продолжающемся истощении резервов системы адаптации под влиянием воздействия нарастающих по силе патогенов-стрессоров, из органов, находящихся в тяжелом болезненном состоянии, развиваются тяжелые формы ПА, при которых наблюдается полиорганная патология. Это требует от организма еще большей мобилизации резервов системы адаптации. В результате может возникнуть «порочный круг», который необходимо, пока не поздно! разорвать. При этом, мы думаем, начинать следует с систем, обеспечивающих жизнеспособность организма – ССС, МПС, ЖКТ, печень и т. д. После улучшения функционирования этих органов и систем органов уменьшаются требования к системе адаптации и она из своих пополненных резервов сможет определить часть их направить на преодоление обострившегося течения псориатической болезни. В этот период уместно восстановить гормональный дисбаланс, включив в комплексное лечение больного «гормональный комплекс», и, таким образом, помочь организму преодолеть заболевание.

Такое, схематическое представление механизма течения псориатической болезни, клиническое проявление которой зависит от состояния системы адаптации, а резервы последней могут истощаться при наличии сопутствующих заболеваний, позволяет правильно осмыслить патогенетическую связь течения заболевания и определить оптимальный план лечения больного ПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобода М.В., Бабов К.Д., Стеблюк В.В. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини. – К., 2004 – 205 с.
2. Беляев Г.М. Псориаз и псориатическая артропатия / Г.М. Беляев, П.П. Рыжко. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 290 с.
3. Стражеско Н.Д. О принципах лечения хронической недостаточности кровообращения в связи с ее патогенезом // Избранные труды, Т.Л.К., Изд-во АН УССР, 1955. – С. 329-345.
4. Малая Л.Т. Роль бета-блокаторов в лечении хронической недостаточности. // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Х., 2000 – С. 6-22.

5. Визир А.Д. Перспективы восстановления функции эндотелия у больных с застойной сердечной недостаточностью // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Х., 2000. – С. 49-54.
6. Roitt A., Brostoff D., Mowbray J. Иммунология. – М., Мир. – 582 с.
7. Sandi C., Castro-Alamancos M.A., Cambrero J.C. et al. Interactions between the immune system and the neuroendocrine system. Implications of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis // Arch. Neurolog. – 1989. – Vol. 52, № 6. – P. 277-286.
8. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика // Клінічна імунологія, інфектологія, алергологія. – 2007. – №2 (7). – С. 17-20.
9. Yrau A.J. Infection inflammation and cerebrovascular ischemia // Neurology. – 1997. – Vol. 49 (suppl. 4). – P. 47-51.
10. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В. // Клінічна імунологія, інфектологія, алергологія. – 2007. – №6 (11). – С. 71-75.
11. Алексеев Л.П., Яздовский В.В., Хаитов Р.В. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – №3. – С. 280-284.
12. Дранник Г.М., Порошина Т.В. Аналіз розподілу HLA антигенів I класу у хворих на хронічний неспецифічний простатит // Імунологія та алергологія. – 2007. – №2. – С. 19-20.
13. Yrewe M., Bruijnzeel-Koomen C., Schopf E. et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis // Immunol Today. – 1998. – №19. – P. 359-361.
14. Венгеров Б.Б. Сравнительная характеристика механизма действия бета-2-агонистов // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 51-52.
15. Черных Е.Р., Курганова Е.В., Сеньюков В.В. Цитокинзависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хроническом сепсисе // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 45-53.
16. Elenkov I.J., Chrousos Y.P. Stress hormones proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity // Ann. NY. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 966. – P. 290-303.
17. Cavaillon J.M., Duff Y. Cytokines and cellular mechanism of inflammation // In: Theze J. The Cytokine network and immune functions. – Oxford University Press, 1999. – P. 251-261.
18. Черенько Т.М. С-реактивный протеїн у хворих з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу: його інформативність щодо оцінки клінічного перебігу та виходу з гострого періоду захворювання // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 78-81.
19. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-242.
20. Jeannin P., Delneste Y., Sevestre M. et al. IL-12 synergize with IL-2 and other stimuli in inducing IL-10 production by human T-cells // J. immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 3159-3165.
21. Казмірчук В.Е., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 528 с.
22. Ярина А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
23. Chabdan S.H., Tesh J.H., Foti R. et al. IL-10 differentially modulates VHC class II expression mesangial cells and macrophages in vitro and vivo // Immunology. – 1998. – Vol. 9. – P. 72-78.
24. Добржанська Е.І. Вивчення регуляторних механізмів нейроендокринної системи у хворих на псоріаз // Дерматовенерол., косметол., сексопатологія. – 2006. – № 3-4 (9). – С. 48-50.
25. Козлов В.К. Сепсис: иммунопатогенез тяжелого сепсиса // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2009. – №3 (22). – С. 6-13.
26. Абу-сара, Хамиль, Ахмед-Халиль, Сохина О.Н. и др. Урогенитальный микоплазмоз и его роль в акушерско-гинекологической патологии. Обзор литературы // Здоровье женщины. – 2006. – № 4. – С. 247-255.
27. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. Опыт применения Кситроцина для лечения рецидивирующих инфекций мочеполовых путей у детей и взрослых // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – №1 (12). – С. 80-84.
28. Олійник І.О. Комплексне лікування хворих на артропатичний псоріаз з урахуванням ступеня тяжкості, особливостей перебігу захворювання: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / ДУ „Ін-т дерматології та венерології АМН України». – Харків, 2009. – 37 с.
29. Губергриц Н.Б. Трофологическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника, диагностика // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №1 (39). – С. 16-28.
30. Tsada K. Bone mineral density in women with essential hypertension // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 704-707.
31. Карая О.В. Роль кальцію в організмі та вплив порушень кальцієвого обміну на окремі показники гомеостазу у хворих на хронічний безкам'яний холецистит із супутньою гіпертонічною хворобою // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 43-46.
32. Свиридюк В.З. Алгоритм діагностики хронічного панкреатиту в поліморбідних пацієнтів // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5(37). – С. 42-52.
33. Бабінець Л.С. Роль мікробіоценозу кишечника в формуванні полінуклеарної та трофологічної недостатності при хронічному панкреатиті // Вісник наук. дослідж. – 2006. – № 1. – С. 12-14.

34. Зулкарнеев Р.А. Изменения в опорно-двигательной системе при хроническом панкреатите // Казанск. мед. журнал. – 1992. – Т. 73, № 5. – С. 368-371.
35. Андруша А.Б., Пасієшвілі К. Роль кальція в формуванні остеопенії у хворих на хронічний коліт // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №5 (49). – С. 52-56.
36. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности клинических проявлений и значимости этиотропной терапии. – М.: Анахарсис, 2007. – 376 с.
37. Немцов В.И. Полигиповитаминозы в клинической практике. Часть 2 // Новые Санкт-Петербургские врачебн. ведомости. – 2004. – № 2. – С. 27-35.
38. Busse R., Zuckhoff A.B., Bassenge E. Endothelium derived relaxing factor inhibits platelet activation // Arch. Pharmacol. – 1987. – Vol. 336. – P. 562-566.
39. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Atheroscler. Tromb. – 1998. – Vol. 4, № 3. – P. 118-127.
40. Noll J. Tschudi M., Nava E., Luscher T.F. Endothelium and high blood pressure // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1997. – Vol. 17, № 15. – P. 27-39.
41. Jolma P., Kalliovalkama J. High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2000. – Vol. 279(3). – P. 1036-1043.
42. Afzal F., Polak J., Buttery Z. Endothelial nitric oxide synthase in control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202, № 4. – P. 503-510.
43. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматол. журнал. – 2003. – № 4 (14). – С. 3-10.
44. Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Влияние индопамида на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции // Укр. кардиол. журнал. – 2001. – № 1. – С. 65-68.
45. Синяченко О.В., Едугина Е.Д., Шаповалова Е.Е., Левада И.Н. Изменение реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция у больных с реактивным спондилоартритом // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С. 57-61.
46. Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики // Вопр. современ. педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 58-65.
47. Остеопороз. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза // Рос-сийская ассоциация по остеопорозу. – М., 2005.
48. Родионов В.А., Иванова И.Е. Особенности гастродуоденальной патологии у детей в различных эколого-биогеохимических зонах // Вопр. современ. педиатрии. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 56-60.
49. Bernstein C.N., Leslie W.D., Ledoff M.S. AYA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases // Gastroenterol. – 2009. – № 124. – P. 795-801.
50. Щеплягина Л.А., Мусеева Т.Ю. Дефицит кальция – возможности пищевой коррекции у дошкольников // Consilium medicum. Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 80-83.
51. Ceylan K., Topal C., Erkoç R. Effect of indopamide on urinary calcium excretion in patient with and without urinary stone disease // Ann.Pharmacother. – 2005. – Vol. 39. – P. 1034-1047.
52. Кайдашов И.П. Влияние полиморфизма гена PPP на функциональное состояние моноцита, макрофага в крови людей // Имунологія та алергологія. – 2007. – № 1. – С. 27-29.
53. Томашевська О.Я., Дзісь Е.І., Філіпчук А.Л. Особливості стану системи гемостазу у пацієнтів з метаболічним синдромом // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С. 44-48.
- 53а. Томашевська О.Я., Дзісь Е.І. Асоціація маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 18-23.
54. Кауд Дія. Патогенез і лікування псоріазу у хворих з метаболічним синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / ДУ „Ін-т дерматології та венерології АМН України». – Харків, 2009. – 22 с.
55. Wirth M.M., Meier E.A., Fredrichson B.Z., Schultheiss O.C. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans // Biol. Psychol. – 2006. – Aug. – P. 97-102.
56. Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 9. – С. 10-17.
57. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М.: Изд-ль Мокеев, 2000. – 200 с.
58. Головач И.Ю. Современные подходы к лечению остеоартроза. – М., 2007. – 198 с.
59. Коломиец В.В., Симбирцева К.Ю. Коррекция нарушений обмена кальция и синтеза оксида азота у больных остеоартрозом с артериальной гипертензией // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 63-67.
60. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе посттравматического сепсиса // Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – С. 253-312.
61. Савустьяненко А.В. Иммуномодулирующее средство гропринозин: калейдоскоп возможностей // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 19 (293). – С. 3-4.
62. Притуло О.А., Кауд Дія. Клиническая эффективность использования липофлавона для коррекции цитокинового дисбаланса у больных псоріазом // Дерматовенерол., косметол., сексопатологія. – 2007. – № 1 (4). – С. 149-151.

63. Серопептидаза: акценти на приложеніе в хирургической практике // Medicus Amicus. – 2008. – № 4(6). – С. 16.
64. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2004. – № 3. – P. 58-61.
65. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мариев В.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М., 2006.
66. Semble E., Wu W., Castell D. Nonsteroidal antiinflammatory drug and esophageal injury // Semin. Arthritis Rheum. – 1989. – Vol. 19. – P. 99-109.
67. Жумикіна О.І. Клініко-морфологічні критерії діагностики і терапії псоріазу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / ДУ „Ін-т дерматології та венерології АМН України». – Харків, 2008. – 22 с.
68. Григорьева Н.В. Метотрексат и костная ткань (обзор литературы) // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 19 (293). – С. 16-18.

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПСОРІАТИЧНОЇ АРТРОПАТІЇ І ЛІКУВАННЯ ЦИХ ХВОРИХ

Г.М. Біляєв

Резюме. Представлено узагальнюючі дані літератури за останні роки і результати раніше проведених автором клініко-лабораторних досліджень, що стосуються псоріатичного захворювання суглобів. Викладені в статті сучасні дані про ймовірний патогенез псоріатичної артропатії дозволили авторові висловити своє бачення механізму перебігу псоріатичної артропатії і принциповий підхід до лікування хворих на цю патологію.

Ключові слова: псоріаз, псоріатична артропатія, гормональна терапія.

MODERN IDEA ABOUT PATHOGENESIS OF PSORIATIC ARTHROPATHY AND TREATMENT OF THESE PATIENTS

G.M. Bilyayev

Resume. The generalising literature data during the last years and results early clinico-laboratory researches spent by the author concerning psoriatic disease of joints are presented. The modern data stated in article about probable pathogenesis of psoriatic arthropathy has allowed the author to state the vision of mechanism of flow of psoriatic arthropathy and the basic approach to treatment of patients with this pathology.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthropathy, hormonal therapy.

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

А.Н. Беловол, Н.А. Рыжкова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме: Авторы приводят результаты обзора современной литературы по проблеме нарушений запрограммированной клеточной гибели кератиноцитов, Т-лимфоцитов и ее роли в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: псориаз, гомеостаз, пролиферация, апоптоз, кератиноциты, Т-лимфоциты, Fas-лиганд, каспазы, белки семейства Bcl, ген p53.

ВСТУПЛЕНИЕ

В каждом живом организме постоянно действуют механизмы поддержания баланса между количеством появляющихся и гибнущих клеток [7]. Тканевый гомеостаз является равновесием между процессами деления клеток и их гибели. Существуют две формы клеточной гибели – некроз и апоптоз. Увеличение количества клеток того или иного вида может быть связано как с усилением пролиферации, так и с нарушением программируемой клеточной гибели [8].

Апоптоз – физиологический процесс освобождения от ненужных организму клеток, общебиологический механизм, ответственный за поддержание постоянства численности и выбраковку дефектных клеток [3]. Апоптоз – это основной путь элиминации иммунокомпетентных клеток, исполнивших свою биологическую роль или ставших аутореактивными [12].

Регулирование численности клеток путем апоптоза наиболее распространено в быстропролиферирующих популяциях (гемопозитические клетки, половые клетки, клетки кожи).

При апоптозе (запрограммированной клеточной гибели) происходит коллапс ядра. На ранних стадиях апоптоза клетка сморщивается, уменьшается в размерах, в ядре происходит пикноз хроматина, ядро фрагментируется на мелкие части, в цитоплазме происходит конденсация гранул, далее апоптотическая клетка разрушается на фрагменты, покрытые мембраной, называемые апоптотическими тельцами, которые фагоцитируются макрофагами и другими клетками. Сложные биохимические изменения в клетке приводят к нару-

шению физико-химических свойств клеточных мембран, нарушению ионного гомеостаза в клетке, дисфункции митохондрий. В отличие от некроза апоптоз развивается изолированно, в единичных клетках [12]. Воспаление при апоптозе не развивается. Уничтожение клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей.

Процесс регулируемой клеточной гибели можно разделить на несколько фаз: инициацию апоптоза, проведение сигнала, активацию каспаз, активацию эндонуклеаз и специфическую деградацию ДНК.

К физиологическим факторам апоптоза относятся цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерфероны, колониестимулирующие факторы, пептидные ростковые факторы) и гормоны (глюкокортикоиды, половые гормоны, гормоны гипофиза). Их влияние на клетки неоднозначно: для одних клеток они выступают в роли индуктора, для других – ингибитора апоптоза. Это зависит от типа клетки, стадии ее дифференцировки и функционального состояния.

Гуморальная регуляция апоптоза опосредуется специфическими рецепторами представленными системой Fas/Fas-L. Причем для этой системы неизвестны другие функции, кроме индукции апоптоза. Взаимодействие Fas рецептора с Fas-L (экспрессируется на Т-лимфоцитах) или моноклональными антителами приводит к апоптозу клетки. Fas-лиганд это интегральный белок мембран лимфоцитов, который может выходить во внешнюю среду и действовать как растворимый цитокин. Существуют различные индукторы апоптоза – фактор CD95-L, фактор некроза опухоли (TNF альфа), TRAIL и др. Связываясь со

своими рецепторами CD95-L (или другой сходный цитокин) включает цикл передачи сигнала, приводящего к апоптозу. Fas рецепторы экспрессируются на поверхности клеток многих типов: на тимоцитах, лимфобластах, активированных Т- и В-лимфоцитах, а также на фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах и миелоидных клетках. При связывании лиганда с рецептором происходит активация апоптоза – специфической протеазы – каспазы (относящейся к классу цистеиновых протеаз) и развиваются характерные для апоптоза процессы. Протеазы играют ведущую роль в запуске и развитии процессов апоптоза путем инициации каскадного пути активации различных типов протеинкиназ (митогенактивируемые, стрессактивируемые протеинкиназы) результатом чего являются специфический, опосредованный каспазами протеолиз и деградация ядерного материала [18]. В настоящее время в различных клетках обнаружено более 10 каспаз.

Апоптоз относится к генетически детерминированным процессам. Начальные фазы апоптоза отличаются в зависимости от типа клеток и от апоптоз-индуцирующего сигнала. Этап деградации ДНК универсален для большинства клеток. Эта фаза – переход к необратимой терминальной стадии апоптоза, которую контролируют белки семейства Bcl-2, они локализуются на мембране митохондрий, ядер и эндоплазматического ретикула [7]. Известно, что белки этого семейства относятся либо к индукторам апоптоза-Bad, Bax, Bcl-X либо к ингибиторам-Bcl-2, Bcl-X. Анти- и проапоптотическая активность этих белков осуществляется за счет регуляции уровня продукции свободных радикалов и окислительного повреждения макромолекул, модуляции проницаемости внутриклеточных мембран. Белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии, что влияет на развитие апоптоза клеток [18,20,23]. К регуляторам апоптоза относится и белок p53, обладающий онкосупрессорными свойствами. В норме он выполняет роль отрицательного регулятора пролиферации клеток [8]. Обнаружено, что утрата или мутации его гена приводит к подавлению апоптоза.

В коже клетки погибают путем апоптоза как в процессе нормального функционирования, так и при различных патологических состояниях. Пролиферация кератиноцитов в норме сбалансирована запрограммированной клеточной гибелью (апоптозом) с целью поддержания постоянной толщины эпидермиса. Состояние эпидермиса – это отражение трех фундаментальных процессов,

протекающих в клетках кожи: пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Запуск апоптоза в кератиноцитах осуществляется за счет активированных Т-клеток, на которых экспрессируется Fas-лиганд, который соединяется с Fas-рецептором, экспрессированным на кератиноцитах. Интересно, что Fas-рецептор экспрессируется только на кератиноцитах поврежденного эпидермиса.

Второй путь инициации апоптоза кератиноцитов – гибель клеток, индуцированная высвобождением гранул эффекторных клеток, содержащих перфорины и многочисленные протеазы, называемые гранзимами, что приводит к запуску специфических для апоптоза каскада реакций в клетке. Этот процесс актуален для взаимодействия кератиноцитов с иммунокомпетентными клетками.

В некоторых случаях апоптоз кератиноцитов начинается до инфильтрации эпидермиса лимфоцитами. Это указывает на то, что апоптоз кератиноцитов может развиваться не только в результате их контакта с иммунокомпетентными клетками [7,8]. Эпидермальные кератиноциты человека сами могут продуцировать гранзим В, перфорин, Fas-лиганд, для того чтобы иницировать процессы апоптоза во внутриэпидермальных лимфоцитах и противостоять таким образом иммунным механизмам повреждения кожи [5,24].

В последнее время появились клинические и экспериментальные доказательства роли апоптоза в патогенезе различных кожных заболеваний.

К заболеваниям, в патогенезе которых важное место принадлежит апоптозу, относят псориаз.

Псориаз – хроническое заболевание с преимущественным поражением кожи, которое характеризуется гиперпролиферацией эпидермиса, нарушением кератинизации и наличием воспалительного инфильтрата в дерме и представляет собой одно из заболеваний, ассоциированных с изменением течения нормальных процессов гибели кератиноцитов. Псориазные высыпания демонстрируют нарушение структурного гомеостаза кожи. Для псориазных высыпаний характерна гиперпролиферация кератиноцитов, что возможно и при нарушениях в механизмах запрограммированной клеточной гибели. Псориаз редко приводит к фатальному исходу, но он значительно снижает качество жизни больных, что в первую очередь связано с отсутствием эффективной терапии [2].

Псориаз был впервые описан более 2000 лет тому назад в *Corpus Hippocraticum* (460–377 г. до н.э.) и в настоящее время является одним из

самых распространенных дерматозов. Псориазом страдают от 2 до 5 % населения земного шара, а существующие методы лечения не всегда приводят к желаемому результату. Развитие псориаза сопровождается не только поражением кожи, но и артритом у 10–30 % больных псориазом, поражением других внутренних органов. Не случайно многие авторы считают более правильным характеризовать этот дерматоз, как псориагическую болезнь [2].

До середины 90-х исследования в области патогенеза псориаза концентрировались на регуляции пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Но в настоящее время доказано, что регуляция клеточной гибели не менее важна для организма, чем пролиферация. Увеличение количества клеток при псориазе может являться результатом нарушения как механизмов пролиферации, так и механизмов запрограммированной клеточной гибели.

Ряд авторов считает, что нарушения апоптоза является ключевым звеном в патогенезе псориаза [19]. С одной стороны, многочисленные исследования свидетельствуют о нарушении механизмов апоптоза кератиноцитов при псориазе [21, 22]. С другой стороны апоптоз лимфоцитов является ключевым механизмом иммунорегуляции и поддержания «периферической толерантности» [12, 15, 22].

По последним данным основным моментом в патогенезе псориаза считается нарушение взаимодействия Т-клеток и кератиноцитов. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов при псориазе рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов и факторов роста, развивающейся вследствие неадекватной активации Т-клеточного звена иммунитета. CD4⁺ лимфоциты, проникая в эпидермис, посредством цитокинов взаимодействуют с кератиноцитами, стимулируя покоящиеся стволовые клетки к пролиферации. Апоптотическая гибель этих кератиноцитов резко снижена. Гиперпролиферация кератиноцитов и обеспечивает появление на коже больных псориагических папул и бляшек. [3, 8].

В то же время дисбаланс программируемой клеточной гибели лимфоцитов может приводить к увеличению численности Т клеток, повышению продукции цитокинов воспаления и факторов роста, что вызывает гиперпролиферацию кератиноцитов и изменяет течение воспалительного процесса. Доказано, что при псориазе выявляются нарушения «апоптотической реактивности» лим-

фоцитов периферической крови, которые выражаются в снижении чувствительности лимфоцитов к апоптозу, индуцированному пероксидом, а также снижении интенсивности Fas-опосредованного апоптоза при активации лимфоцитов. При прогрессирующем псориазе выявляется повышенный уровень растворимого Fas рецептора (sFas) в сыворотке крови [12, 17].

Совокупность нарушений субпопуляционной структуры, цитокинового статуса и апоптоза лимфоцитов позволяет считать дефицит естественных регуляторных клеток и нарушения апоптоза лимфоцитов при псориазе патогенетически значимыми и рассматривать псориаз, наряду с другими аутоиммунными заболеваниями, как «дефицит негативной иммунорегуляции» и патологию апоптоза лимфоцитов [5], т.е. не подвергающиеся апоптозу лимфоциты ответственны за рецидивирующий и хронический характер течения псориаза.

Апоптоз – является результатом реактивации генетической программы или ответом на внешние сигналы. Реализация программы гибели клеток осуществляется посредством группы генов, принимающих участие в этом процессе в роли индукторов и блокаторов апоптоза. Говоря о генах, имеющих у определенной популяции, генетики ввели понятие «полиморфизм». Под этим термином понимают существование нескольких вариантов одного гена, которые образовались в результате мутаций и не были удалены в ходе эволюционного отбора. Отличаясь всего одной аминокислотой, полиморфные белки, несущие роль ферментов, могут иметь различную функциональную активность. Повышенная или сниженная активность этих молекул может коррелировать с клиническим признаком болезни. Имеются данные о связи псориаза с полиморфизмом гена p53-одного из наиболее известных генов, ответственных за программируемую клеточную гибель [6, 16, 19].

Точный механизм, контролирующий апоптоз кератиноцитов в пораженной коже, неизвестен. Однако он, как показывают результаты экспериментальных исследований, может быть связан с дисбалансом между экспрессией генов семейства Bcl, отвечающих за выживаемость клеток (Bcl-x) и ответственных за гибель клеток (Bax) [18, 20]. По некоторым данным, экспрессия антиапоптотического протеина Bcl-x в кератиноцитах больных псориазом повышена в 2,8 раза *in vivo*, что может приводить к увеличению жизненного цикла этих клеток путем блокирования процесса апоптоза и тем самым вызывать гиперпролиферацию эпи-

дермиса в очагах поражения [14,20]. С другой стороны, есть сведения о снижении на 30% уровня Bcl-2 (проапоптотического белка) в кератиноцитах больных псориазом [23]. Более того, известно, что кератиноциты, полученные из пораженной кожи, устойчивы к индукции апоптоза в отличие от кератиноцитов, выделенных от здоровых людей [20].

Апоптоз играет основную роль в процессе ликвидации псориатических бляшек и восстановлении кожного покрова в процессе лечения. В частности, индукция программируемой клеточной гибели в процессе терапии псориаза достигается системным и местным применением цитостатиков, глюкокортикостероидов, действием ультрафиолетового света [5].

Проводимые исследования действия клеточных механизмов фотосенсибилизаторов, метотрексата, ингибиторов митохондриальной функции, применяемых в терапии псориаза, указывают на их апоптоз – индуцирующий эффект, хотя «мишенью» действия в каждом конкретном случае являются различные патогенетические механизмы [4].

Изучение механизмов запрограммированной клеточной гибели при псориазе и коррекции механизмов индукции и развития апоптоза является перспективным направлением в дерматологии. Исследования проводимые в данном направлении позволяют осуществлять эффективную диагностику и лечение псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология. Донецк. 2002. – 427 с.
2. Дацук А.М., Питенько Н.Н. Псориаз как коллагеновая болезнь. Монография. – Х., 1993.
3. Капулер О.М., Сибиряк С.В. Цитокиновый статус пациентов с прогрессирующим вульгарным псориазом // Иммунология Урала. – 2006. – № 5. – С.66-69.
4. Капулер О.М., Нелюбин Е.В. Апоптоз лимфоцитов при псориазе // Медицинская иммунология. – 2006. – № 4. – С.123-128.
5. Нелюбин Е.В., Капулер О.М., Сибиряк С.В. Апоптотическая реактивность лимфоцитов периферической крови при псориазе // Иммунология Урала. – 2006. – № 1. – С.61-62.
6. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине: Руководство для врачей. Ст-Петербург Воен-мед академ 2001; 219-122.
7. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук. // Вестник российской академии наук. – 2002. – № 1. – С. 13-21.
8. Прохоренков В.И., Рукиша Т.Г., Петрова Л.Л. Запрограммированная клеточная гибель кератиноцитов и ее роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С.86-89.
9. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. М Медицина; 1995. 2.179 с.
10. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Учебник для врачей и студентов мед. вузов. – М.: Триада, 2000. – 688 с.
11. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Окислительный стресс кератиноцитов – этиопатогенетический фактор псориаза // Бюл. экспер. биол. 2000. – № 4. – С.364-369.
12. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология 1996. – № 6. – С. 10-12.
13. Bos J., Rie A. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations // Immunol Today. – 1999. – 20. – P. 40-46.
14. Bianchi L., Farrace M., Nini G. et al. Abnormal Bcl-2 and «tissue» transglutaminase expression in psoriatic skin. // J Invest Dermatol. – 1994. – № 103. – P. 829-833.
15. Bissonnette R., Tremblay J.F., Juzenas P. et al. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques // J Invest Dermatol. – 2002. № 19. – P. 77-83.
16. Coven T., Walters I., Cardinale I. et al. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis // Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999. – № 15. – P. 22-27.
17. Denfeld R., Hollenbaugh D., Fehrenbah A. et al. CD40 is functionally expressed on human keratinocytes // Eur J Immunol 1996. – № 26. – P. 2329-2334.
18. Nakagawa K., Yamamura K., Maeda S. et al. Bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases // Cancer 1994. – № 74. – P. 1720-1724.
19. Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induced a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes // Photochem Photobiol 1996. № 63. – P. 556-571.
20. Jost M., Class R., Kari C. et al. A Central Role of Bcl-XL in the Regulation of Keratinocyte Survival by Autocrine EGFR Ligands. // J Invest Dermatol 1999. № 112. – P. 443-449.
21. Krueger J., Wolfe J., Nabeya R. et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective of intraepidermal T cells // J Exp Med 1995. № 182. P. 2057-2068.

22. Heenen M., Laporte M., Noel J. et al. Methotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. // Arch Dermatol Res. - 1998. - № 290. P. 240–245.

23. Wrone-Smith T., Johnson T., Nelson B. et al. Discordant expression of Bcl-x and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo // Am J Pathol. – 1995. – № 146. – P. 1079-1088.

24. Wrone-Smith T., Mitra R., Thompson C. et al. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin // Am J Pathol 1997. – № 151. P. – 1321-1324.

**ПОРУШЕННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ
МЕХАНІЗМІВ АПОПТОЗУ
В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ**

**APOPTOSIS REGULATORY MECHANISM
DISTURBANCE IN PSORIASIS
PATHOGENESIS**

А.М. Біловол, Н.А. Рижкова

A.N. Belovol, N.A. Ryzhkova

Резюме: Автори приводять результати огляду сучасної літератури з проблеми порушення запрограмованої клітинної загибелі кератиноцитів, Т-лімфоцитів та її ролі в патогенезі псоріазу

Resume: Authors bring up results of the analysis of modern literature on programmed ceratinocyte and T-lymphocyte cells death malfunction problem and its role in psoriasis pathogenesis

Ключові слова: псоріаз, гомеостаз, проліферація, апоптоз, кератиноцити, Т-лімфоцити, Fas-ліганди, каспази, білки сімейства Bcl, ген p53.

Keywords: psoriasis, homeostasis, prolipheration, apoptosis, keratinocytes, T-lymphocytes, Fas-li-gands, Kaspasis, proteins Bcl, p53 gen.

Новини медицини

Мобильные телефоны могут вызывать контактный дерматит

Британская ассоциация дерматологов предупреждает: частое использование мобильного телефона может приводить к развитию контактного дерматита. Так называемый «дерматит от мобильного телефона», проявляющийся сыпью на щеке и ухе, является ничем иным, как аллергической реакцией на никель, сообщает ВВС.

Аллергия на никель является одной из самых распространенных разновидностей контактного дерматита. В Великобритании от этой формы аллергии страдает около 30% населения. Чаще всего она возникает у женщин от бижутерии, при изготовлении которой использовался никель.

Люди, реагирующие на никель в украшениях, могут также страдать от аллергии на мобильные телефоны. В научных журналах были опубликованы описания нескольких случаев сыпи на лице неизвестного происхождения, которые оказались ничем иным как «дерматитом от мобильного телефона», информируют британские медики. Теоретически аллергия может проявляться также и на пальцах – прежде всего, у любителей отправлять текстовые сообщения, полагают специалисты.

Ученые отмечают, что никель может содержаться в покрытии кнопок, декоративном логотипе, а также блестящих рамках вокруг жидкокристаллического дисплея мобильного телефона. Этот металл используют многие производители сотовых телефонов. В частности, при тестировании 22 популярных моделей мобильных телефонов, проведенном в этом году американскими учеными из Университета Брауна, в 10 из них был обнаружен никель, показало исследование.

АНТИГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ТЕРБИНАФИНА В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЕНОК CANDIDA ALBICANS

Н.Н. Иванова, В.Н. Васильченко, А.П. Белозеров

ГУ «Институт Дерматологии и Венерологии АМН Украины», Харьков

Резюме. В результате определения минимально ингибирующей концентрации (МПК) липосомального тербинафина в отношении биопленок *Candida albicans* было найдено, что МПК липосомальной формы тербинафина снижалось в сравнении с МПК интактного тербинафина в 4–8 раз. Липосомы, полученные на основе яичного лецитина и тербинафина были более эффективны в отношении биопленок *C. albicans* при увеличении концентрации лецитина. Введение в культуральную среду биопленок *C. albicans* аутоиндуктора грибов фарнезола и липосомальной формы тербинафина приводило к повышению их чувствительности к тербинафину в 16 раз.

Ключевые слова: биопленки *Candida albicans*, МПК, лецитин, липосомы, тербинафин, фарнезол.

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие характеризуется постепенным пересмотром наших представлений о микроорганизмах как одноклеточных образованиях. Все больше накапливается данных в пользу того, что они представляют собой целостные «сверхорганизмы», ведущие социальный образ жизни. Со сложной многоуровневой социальной организацией, направленной на выживание микроорганизмов в постоянно меняющейся агрессивной среде. Ключевым фактором, обеспечивающим сохранение вида, являются биопленки [1].

Во внешней среде около 99,9% всех организмов способны образовывать биопленки. В организме человека 70–80% бактериальных инфекций, особенно это касается хронических, персистирующих, также сопровождается образованием биопленок [2].

Биопленки представляют собой уникальные образования, состоящие из живых клеток (около 15%), погруженных в виде микроколоний в экзополимер – полисахаридный матрикс (на долю которого приходится около 85% объема) [3].

Матрикс, продуцируемый клетками в биопленках, обеспечивает физическую защиту клеток от факторов иммунной системы (антитела, макрофаги), от бактериофагов, затрудняет и за-

медляет проникновение антибиотиков, что способствует высокой резистентности к ним.

Биопленки образуют как бактерии, так и грибы. Среди грибов особое место занимают инфекции, вызываемые *Candida spp.* и, прежде всего, *Candida albicans*, на долю которого приходится свыше 10% случаев септицемий и, который, как причина смертности, занимает 2 место среди возбудителей так называемых катетерассоциированных инфекций [4, 5], что обусловлено их чрезвычайно высокой резистентностью к антимикотикам. Так, для подавления метаболической активности биопленок *C. albicans* необходима в 30–2000 раз более высокая концентрация амфотерицина В, флуконазола, флуцитозина, интраконазола, кетоконазола, чем для дрожжевых планктонных клеток [3].

В связи с вышеизложенным, в настоящее время важной задачей является разработка новых подходов к лечению инфекций, сопровождающихся образованием биопленок

Переход к наноразмерам в медицине открывает перед нею новые возможности. Лекарства, упакованные в наноконтейнеры, становятся более эффективными и безопасными, попадают к органам-мишеням и позволяют снизить терапевтические дозы препаратов, которые используются для лечения грибковых инфекций, а также сократить сроки лечения, снизить токсичность

лечебных средств, упакованных в липосомы и нановезикулы. Липосомальные формы препаратов и наночастицы имеют более пролонгированное действие, чем растворы, при определенных условиях они могут поглощаться клетками, их мембрана может сливаться с клеточной мембраной, которая приводит к внутриклеточной доставке их содержимого.

Так, в отличие от обычного амфотерицина липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, чем обычный амфотерицин В, он менее нефротоксичный, имеет более выраженные кумулятивные свойства [6].

Липосомы (Лс) также повышают солубилизацию трудно растворимых веществ, к которым относятся и антимикотики. Антигрибковые препараты, как правило плохо растворимы в водных средах, потому их необходимо включать в мембрану Лс.

Для изучения возможности создания липосомальных форм антимикотиков для лечения инфекций, сопровождающихся образованием биопленок, нами был выбран производный алиламинов – тербинафин (ТФ). Выбор этого препарата был обусловлен, во-первых тем, что высокая терапевтическая эффективность и низкая токсичность обусловили его широкое применение для лечения некоторых форм кожных и системных микозов. Кроме того, ТФ является липофильным веществом, поэтому накапливается в органах, богатых жировой тканью, и таким образом, должен хорошо включаться в липидные везикулы.

Цель исследования данной работы – разработка методов получения липосомальных форм антимикотиков на примере ТФ, изучение их антигрибковых свойств по отношению к биопленкам *C.albicans* в опытах *in vitro*. Изучение влияния состава, размера, заряда Лс на включение в них ТФ, а также влияние аутоиндуктора фарнезола на ингибирующую активность липосомального ТФ, оценка преимуществ липосомальных препаратов перед существующими препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на музейном штамме *C.albicans*. 885/ 653, полученным из ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней АМНУ», (Киев).

В работе были использованы: спиртовой 10% раствор яичного лецитина и 0,5% спиртовой раствор кардиолипина (ЗАО «Биолек», Украина);

холестерин («Sigma», США); олеиновая кислота («Fluka», Италия); ДМСО (Россия). В работе также использовались субстанция антигрибкового препарата тербинафина гидрохлорид («Hetero Labs limited», Индия) и сефароза-4В («Sigma», США), фарнезол («Sigma Aldrich», США), среда Сабуро (фирма Н. Media, Индия) и жидкая модифицированная среда RPMI-1640 (Sigma).

Получение липосом: Лс получали методом выпаривания липидов на вакуумном ротационном упаривателе (Vakuum- Rotation, Германия) с последующим суспендированием в забуференном физиологическом растворе (ЗФР) с рН 7,4 и озвучиванием на диспергаторе УЗДН-А (Россия). Озвучивание липосом проводили при охлаждении до 2-4 С.

Получение липосомальной формы тербинафина: Субстанция тербинафина гидрохлорида растворялась в хлороформе в связи с его плохой растворимостью в водных растворах и прибавлялась к спиртовому раствору лецитина в соотношении антигрибковый препарат: липиды 1:10, 1:20. Далее смесь выпаривали и получали Лс, как указано выше.

Определение размера липосом: Размер Лс определяли методом турбодиметрии по измерению оптической плотности исследуемой липидной суспензии в диапазоне волн 450–700 нм [7].

Получение биопленок *C.albicans*. *C.albicans*. 885 культивировали на среде, содержащей декстрозу (2%), пептон (2%), дрожжевой экстракт (1%) (вес/объем), собирали центрифугированием, отмывали стерильным ЗФР, ресуспендировали в среде RPMI 1640, обогащенной L-глутамином и забуференным HEPES (фирмы Serva, США). 100 мкл 10⁶ колониеобразующих единиц (КОЕ) вносили в плоскодонные 96-ячеечные планшеты для иммунологических анализов и инкубировали при 32°С в течение 48 часов. Образующиеся биопленки 3 раза отмывали стерильным ЗФР. Остаток ЗФР удаляли полоской фильтровальной бумаги.

Определение МПК тербинафина. Противогрибковые препараты разводили методом серийных разведений средой RPMI в аналогичных плоскодонных 96-ячеечных планшетах, добавляли к биопленкам, инкубировали в течение 24 часов. После этого биопленки отмывали от препаратов, ресуспендировали в жидкой среде Сабуро и высевали на плотную среду Сабуро, после соответствующего разведения для подсчета количества КОЕ и определения МПК по степени мутности на мультискане EX при длине волны 450

нм. МПК считалась наименьшая концентрация, которая задерживает рост грибов на протяжении периода инкубации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы нами было проведено изучения зависимости процента включения ТФ в мембраны Лс в зависимости от состава Лс и их размера. Были получены Лс на основе яичного лецитина (ФХя), который является мягким липидом и традиционно используется при создании липосомальных форм лекарственных препаратов. Соотношение ТФ и лецитина составляло 1:10 и 1:20. Было найдено, что процент включения тербинафина в лецитиновые Лс зависит от их размера и состава липидов (рис.1). На рис. 1 видно, что при уменьшении размера Лс увеличивается содержимое включенного ТФ.

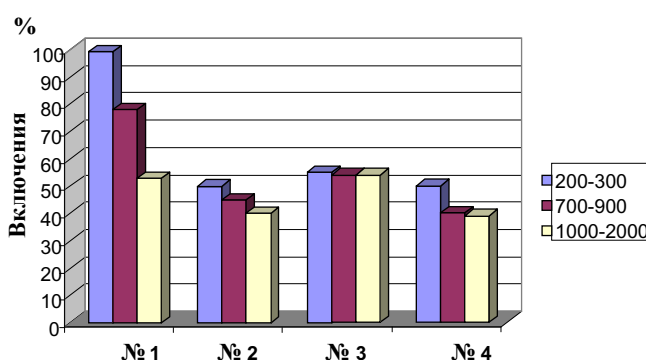


Рис. 1. Процент включения тербинафина в липосомы в зависимости от их состава и размера

№1 - 1% Лс: ФХя + ТФ, №2 - 1% Лс: ФХя + Хол(4:1) + ТФ, №3-1%ФХя + Кард.(4:1) + ТФ, №4 - 1% ФХя + Ол. к-та (5:1) + ТФ.

Для придания ригидности, при получении Лс к лецитину был добавлен холестерин (Хол) (рис.1, №2) в соотношении ТФ: липиды 1:20. Также к лецитину был добавлен кардиолипид (Кард.) (рис.1, № 3) в соотношении ТФ: липиды 1:20. Кроме того, известно [8], что олеиновая кислота (Ол. к-та) хорошо утилизируется дрожжами, а ее наличие в Лс облегчает доставку препаратов, которые используются в дерматологии, к местам поражения, поэтому в состав лецитиновых Лс мы прибавляли олеиновую кислоту в соотношении олеиновая кислота: лецитин 1:10 (рис.1, № 4), соотношение ТФ: липиды составляло 1:10. Как видно на рисунке 1, кардиолипид, холестерин и олеиновая кислота уменьшают процент включения ТФ в лецитиновые Лс. Кроме того, их при-

сутствие в Лс с ТФ приводило к агрегации и нестабильности Лс при хранении. Мы предположили, что, возможно, кардиолипид и холестерин «выдавливают» ТФ из Лс, который в процессе приготовления Лс адсорбируется из водного раствора на мембране Лс и агрегирует их, так как ТФ является липофильным веществом.

Поскольку наибольшее включение ТФ (99%) было получено нами при использовании лецитиновых Лс, содержащих ТФ, в дальнейших опытах по изучению возможности ингибирования образования биопленок *S.albicans* и изучению МПК липосомальных препаратов была использована 2% дисперсия лецитиновых Лс с размером частиц 200–230 нм. и соотношением ТФ: лецитин 1:10, 1:20.

Результаты определения МПК липосомальных препаратов отображены в таблице 1.

Таблица 1

МПК липосомальных препаратов в отношении биопленок грибов *S.albicans*

№	Наименование препаратов	МПК мкг/мл в отношении биопленок <i>S. albicans</i> 885/653
1	2% Лс: лецитин + ТФ, очищенные от невключившегося ТФ, соотношение ТФ: лецитин 1:10.	64
2	2% Лс: лецитин + ТФ, очищенные от невключившегося ТФ, соотношение ТФ: лецитин 1:20.	32
3	2% Лс: лецитин + ТФ, очищенные от невключившегося ТФ, соотношение ТФ: лецитин 1:10 + фарнезол (100 мМ)	16
4	Тербинафин	256
5	фарнезол (100 мМ)	Не ингибировал образование биопленок

В результате определения МПК липосомальных препаратов, было найдено, что Лс, полученные на основе яичного лецитина и ТФ более эффективны при увеличении концентрации лецитина в отношении биопленок *S. albicans* 885/653. Так, при соотношении ТФ: лецитин 1:20, МПК липосомальной формы ТФ уменьшалось в сравнении с МПК интактного ТФ в 8 раз (табл.1, № 2), в то время как при соотношении 1:10 МПК липосомального ТФ было меньше МПК ТФ в 4 раза.

Можно предположить, что лецитиновые Лс, содержащие ТФ адсорбировались на биопленках *C.albicans*, обеспечивая внутриклеточную доставку ТФ, в то время как свободный ТФ движется по каналам биопленок и не проникает внутрь их. Таким образом, проведенные исследования показывают, что даже при низких концентрациях, липосомальная доставка ТФ в значительной мере повышает его эффективность для ингибирования роста бактериальной биопленки *C.albicans*. Проведенные исследования совпадают с литературными данными о повышении антигрибковой активности липосомального бензилпенициллина в сравнении с его раствором при ингибировании действия биопленок патогенных бактерий *Staphylococcus aureus* [9].

Для *C.albicans* характерно явление диморфизма, которое состоит в способности гриба существовать в формах: дрожжевые клетки, которые почкуются, а также псевдогифы и гифы. Последние представляют собой удлиненные образования мицелярных форм грибов [3]. Существенное место в процессе образования биопленок грибов рода *Candida* занимает феномен «чувство кворума» (quorum sensing – QS), реализация которого связана с продукцией фарнезола и тирозола, являющихся аутоиндукторами морфогенеза данного патогена [10].

Показано, что аутоиндуктор фарнезол ингибирует развитие дрожжевых клеток в гифы, тем самым подавляя образование биопленок *Candida* [11].

Поскольку фарнезол ингибирует формирование полноценных биопленок, то, таким образом, он способствует повышению их чувствительности к антимикотикам. В связи с этим, в следующей серии экспериментов при изучении МПК липосомального ТФ был изучен эффект применения фарнезола в комбинации с липосомальным ТФ по отношению к биопленкам *C.albicans* 885.

При добавлении к дрожжевым клеткам аутоиндуктора фарнезола, МПК липосомального ТФ уменьшалось в 16 раз (табл. 1, № 3). Фарнезол без ТФ был неактивен.

Таким образом, полученные данные показывают, что липосомальный ТФ является высокоэффективным по отношению к биопленкам *C.albicans* 885 и свидетельствуют о возможности применения липосомального ТФ при лечении кандидоза.

ВЫВОДЫ

1. Было найдено, что липосомы на основе лецитина, повышают солубилизацию тербинафина. При добавлении к лецитину олеиновой кислоты, кадиолипина и холестерина солубилизация антимикотиков ухудшается. Показана зависимость процента включения тербинафина в липосомы и его зависимость от размера и состава липосом. Оптимальный процент включения тербинафина (99%) был получен при использовании лецитиновых липосом при соотношении тербинафин: лецитин 1: 20.

2. В результате определения минимально ингибирующей концентрации липосомальных препаратов, было найдено, что липосомы, полученные на основе яичного лецитина и ТФ более эффективны при увеличении концентрации лецитина в отношении биопленок *C.albicans*.

3. В результате определения минимально ингибирующей концентрации липосомального тербинафина в отношении биопленок *C. albicans* было найдено, что МПК липосомальной формы тербинафина уменьшалось в сравнении с МПК интактного тербинафина в 8 раз.

4. Введение в культуральную среду биопленок *C.albicans* аутоиндуктора грибов фарнезола и липосомальной формы тербинафина приводит к повышению чувствительности биопленок к тербинафину в 16 раз.

5. Полученные данные показывают, что липосомальный тербинафин является высокоэффективным по отношению к биопленкам *C.albicans* 885 и свидетельствуют о возможности его применения при лечении кандидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rodney M. Donlan and J. William Costerton. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms // Clin. Microb. Reviews. – 2002. – V. 15, N 2. – P. 167-193.
2. Lewis K. Riddle of biofilm resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – V. 45, N 4. – P. 999-1007.
3. Douglas I.J. Candida biofilms and their role in infection // Trends Microbiol. – 2003. – V. 11, N 1. – P. 30-36.
4. Donlan R. M. Biofilms and device – associated infections // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – V. 7, N 2. – P. 277-281.
5. Matthew K. Schinabeck, Lisa A. Long, Mohammad A. Hossain et. al.
6. Shahi S.K. and Patra M. Microbially synthesized bioactive nanoparticles and their formulation active against human pathogenic fungi // Rev. Adv. Mater. Sci. – 2003. – N 5. – P. 501-509.

7. Фосфолипиды. Методы их выделения, обнаружения и изучения физико-химических свойств липидных дисперсий в воде. Учебно-методическое пособие по биоорганической химии / Под. ред. Г.М. Сорокова, А.А. Селищева, А.П. Каплун. М. – 2000. – 105 с.

8. Dawson TL Jr, DeAngelis YM, Treadway R et al. Dandruff. Part II: Dandruff and seborrheic dermatitis result from oleic acid released from sebum by Malassezia lipase activity // Poster present at Am Acad. Dermatol. Meeting. – 2002.

9. Hee-Jeong Kim and Malcolm N. Jones / The delivery of benzyl penicillin to Staphylococcus Aureus biofilms by use of liposomes // Journal of Liposome Research. – 2004. – V. 14. – N 3-4. – P. 123-139.

10. Hornby J.M., Jersen E.C., Lisec A.D. et al. Quorum sensing in the dimorphic fungus Candida albicans is mediated by farnesol // Appl. Environ. Microbiol. – 2001. – V. 67. – N 7. – P. 2982-2992.

11. И.И. Мавров, В.Н. Васильченко, А.П. Белозеров. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. 3. Роль феномена Quorum sensing в регуляции формирования биопленок у грибов рода Candida // Дерматология та Венерология. – 2008. – N 2. – С. 19-24.

АНТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ТЕРБІНАФІНУ У ВІДНОШЕННІ БІОПЛІВОК CANDIDA ALBICANS

**Н.М. Іванова, В.М. Васильченко,
А.П. Белозеров**

Резюме. У результаті визначення мінімально пригнічуючих концентрацій (МПК) ліпосомального тербінафіну у відношенні біоплівок грибів *Candida albicans* було знайдено, що МПК ліпосомального тербінафіну знижувалося в порівнянні з МПК інтактного тербінафіну в 4–8 разів. Ліпосоми, отримані на основі яєчного лецитину й тербінафіну більш ефективні у відношенні до біоплівок *C. albicans* при збільшенні концентрації лецитину. Введення в культуральне середовище біоплівок *C. albicans* аутоіндуктора грибів фарнезола й ліпосомального тербінафіну приводило до підвищення їх чутливості до тербінафіну в 16 разів.

Ключові слова: біоплівки *Candida albicans*, МПК, лецитин, ліпосоми, тербінафін, фарнезол.

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF LIPOSOMAL TERBINAFINE CONCERNING OF BIOFILMS CANDIDA ALBICANS

**N.N. Ivanova, V.N. Vasilchenko,
A.P. Belozеров**

Resume. As the result of the detection of the minimum inhibitory concentration (MIC) of the liposomal terbinafine concerning fungal infections caused by biofilms *Candida albicans* it has been found that MIC of the liposomal forms of terbinafine decreased in comparison with MIC of intact terbinafine in 4–8 times. The liposomes received on the basis of egg lecithin and terbinafine were more effective concerning biofilms *C. albicans* at increase of concentration of lecithin. Introduction in culture medium of biofilms *C. albicans* autoinducter of farnesol and liposomal forms of terbinafine led to increase of them sensitivity to terbinafine in 16 times.

Keywords: biofilm *Candida albicans*, MIC, lecithin, liposomes, terbinafine, farnesol.

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ SPINK-5 ЯК ГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР СХИЛЬНОСТІ ДО ОСЕРЕДКОВОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКУ

В.В. Савенкова, М.І. Зуєва

ДУ „Інститут дерматології та венерології АМН України», м. Харків

Резюме. На підставі проведених клініко-генетичних досліджень 174 хворих на обмежену склеродермію та 76 хворих на хронічний червоний вовчак з різними стадіями та ступенем тяжкості визначено необхідність дослідження поліморфізму гену SPINK-5. Доведено, що наявність алелі А у хворих на осередкову склеродермію та генотипу АА у пацієнтів із хронічним червоним вовчаком обумовлює підвищений ризик виникнення захворювання у пацієнтів із групи ризику. Наявність генотипу GG, навпаки, знижує ризик розвитку обох захворювань. Генетична складова у хворих чоловіків відіграє більш важливу роль у розвитку цих дерматозів, ніж у жінок.

Ключові слова: обмежена склеродермія, хронічний червоний вовчак, генетична схильність, поліморфізм, ген SPINK-5.

ВСТУП

У теперішній час представлено досить багато доказів існування генетичної схильності до осередкової склеродермії (ОСД) та хронічного червоного вовчака (ХЧВ), про що свідчить сімейна та етнічна схильність до цих захворювань та їх зв'язок з різноманітними генетичними факторами. Серед генетичних факторів, що визначають схильність до розвитку системних захворювань сполучної тканини (або окремих імунологічних змін, що підвищують ризик її виникнення), провідне місце відводиться вивченню генів головного комплексу гістосумісності [2, 5, 9]. Проте не менш важливу роль у кодуванні спадкової схильності до цих захворювань відіграють гени, що відповідають за регуляцію імунної відповіді та процеси розпізнання антигену [7]. Однак широким верствам населення ці імуно-генетичні дослідження недоступні за рахунок їх коштовності та складності методик. Проте, підвищена захворюваність на ОСД і ХЧВ, що спостерігається в останні роки, та збільшення кількості хворих на тяжкі розповсюджені форми і чисельності випадків трансформації обмежених форм у системні потребують необхідності генетичних досліджень у пацієнтів з групи ризику (родичі пробанду, особи, що мають порушення в імунному статусі, робітники, які працюють зі шкідливим факторами, та ін.) [1]. Тому

нами була зроблена спроба щодо визначення генетичного маркера, який дозволяє виявити схильність до виникнення ОСД та ХЧВ, доступного у використанні у практичній медицині.

Пошук таких кандидатних генів ведеться за допомогою різноманітних молекулярно-генетичних методів. Один з підходів полягає у визначенні поліморфізму генів, зокрема, одонуклеотидного поліморфізму. Наявність того чи іншого нуклеотиду в алелі може впливати на активність гену та змінювати властивості білку, який кодує даний ген. Часто зміни у структурі таких генів ведуть до розвитку тих чи інших патологічних процесів.

Ген SPINK-5, що знаходиться у хромосомі 5q та кодує інгібітор серинових протеаз, належить до класу регуляторних генів. Продукт даного гену, інгібітор протеаз відіграє важливу роль у різноманітних морфофізіологічних процесах в організмі: бере участь у протизапальних та антимікробних процесах (імуносупресорні функції, диференціювання Т-лімфоцитів та ін.), контролює диференціювання епітелію, організацію міжклітинного матриксу, регулює ангіогенез та клітинну адгезію [6, 8].

Наведені вище функції гену SPINK-5 дозволяють розглядати його як можливий кандидатний ген, що пов'язаний із розвитком аутоімунних процесів. Тому метою нашої роботи було вивчення

взаємозв'язку одного з видів поліморфізму гену SPINK-5 (G1258A) та виникненням ОСД і ХЧВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Однонуклеотидний поліморфізм гена SPINK-5 (G1258A) нами було досліджено у двох груп хворих.

Першу групу складали 174 хворих на ОСД, які були розподілені за стадією (еритематозна, склеротична і атрофічна) та ступенем тяжкості (I – легкий, II – середній, III – тяжкий). Серед них було 39 чоловіків (22,4 %) та 135 жінок (77,6 %). Віковий діапазон пацієнтів становив від 19 до 74 років, середній вік – $42,2 \pm 1,3$ року (жінки – $45,17 \pm 1,36$ року, чоловіки – $31,88 \pm 2,44$ року).

Серед хворих на ОСД 9 осіб (5,2 %) становили хворі на гостру стадію I ступеня, 52 (29,9 %) хворих II ступеня, 28 (16,1 %) хворих III ступеня; склеротичну стадію I ступеня – 4 (2,3 %), II ступеня – 36 (20,7 %), III ступеня – 24 (13,8 %); атрофічну стадію I ступеня – 4 (2,3 %), II ступеня – 15 (8,6 %), III ступеня – 2 (1,1 %).

Друга група складалася з 76 хворих на ХЧВ, серед яких було 35 чоловіків (46,05 %) та 41 жінка (53,95 %). Віковий діапазон пацієнтів становив від 19 до 84 років, середній вік становив $46,3 \pm 2,1$ року, причому найбільша кількість хворих знаходилася у віковій групі 51–60 років (20–35,7 %) та 21–30 років (11–19,6 %). Хворі були досліджені залежно від стадії та ступеня тяжкості.

Серед 67 хворих на ХЧВ при дисконітній та дисемінованій формах у еритематозно-інфільтративній стадії I ступеня тяжкості було 3 (4,5 %), 12 (17,9 %) хворих II ступеня, 17 (25,4 %) хворих III ступеня; гіперкератотично-інфільтративну стадію I ступеня – 1 (1,5 %), II ступеня – 6 (9,0 %), III ступеня – 15 (22,4 %); атрофічну стадію I ступеня – 4 (6,0 %), II ступеня – 8 (11,9 %), III ступеня – 1 (1,5 %).

Контрольною групою служили 96 практично здорових людей віком від 19 до 74 років (37 чоловік і 59 жінок), середній вік – $35,5 \pm 2,88$ року (середній вік жінок – $40,4 \pm 1,32$ року, середній вік чоловіків – $30,7 \pm 1,71$ року).

Виділення ДНК проводилося фенольним методом з лейкоцитів периферичної крові за стандартною методикою [4]. Дослідження генотипів за геном SPINK-5 у хворих виконувалося методом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. На першому етапі проводилась ампліфікація (ПЛР) фрагменту гену SPINK-5 [8]. На другому етапі утворені при ампліфікації фрагменти гену піддавали дії рестриктази HphI, що розрізає

сайт з послідовністю GGTGA(N)₈↓. Рестриктазу додавали в розрахунку 3 одиниці на 30 мкл суміші після ПЛР. Зразки інкубували протягом ночі при температурі 37°C. Обрана рестриктаза розрізає фрагмент гену на 2 або 3 фрагменти в залежності від того, який нуклеотид знаходиться у 197-му положенні – аденін чи гуанін. Якщо це аденін, то амплікон SPINK-5 розрізається на дві частини. А коли у 197-му положенні знаходиться гуанін, з'являється ще один сайт рестрикції, який розпізнається ферментом HphI і при цьому утворюються три фрагменти. На третьому, фінальному, етапі проводилася детекція результатів рестрикції за допомогою електрофорезу у 3% агарозному гелі. У даному виді поліморфізму може виявлятися три генотипи: AA, AG, GG. [6].

При обробці результатів використовували наступні статистичні показники: критерій Фішера для оцінки різниці між частками відсотків з нерівновеликих вибірок, поліхоричний показник спряженості, k . Отримане значення поліхоричного показника перевіряється на достовірність за допомогою методу χ^2 . Чим ближче значення показника спряженості k до одиниці, тим сильніший зв'язок між досліджуваними показниками [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні генотипування хворих нами було виділено рестрикційні фрагменти трьох генотипів (AA, AG і GG) гену SPINK-5 (рис. 1).

У ході досліджень нами було виявлено достовірну асоціацію досліджуваних захворювань із наявністю у геномі хворого алелі А та генотипу AA у фрагменті гену SPINK-5. Так серед хворих на ОСД відносна кількість носіїв алелі А (які мають генотипи AA та AG) була помітно вищою ($79,3 \pm 3,1\%$), ніж у контрольній групі ($71,0 \pm 4,6\%$,

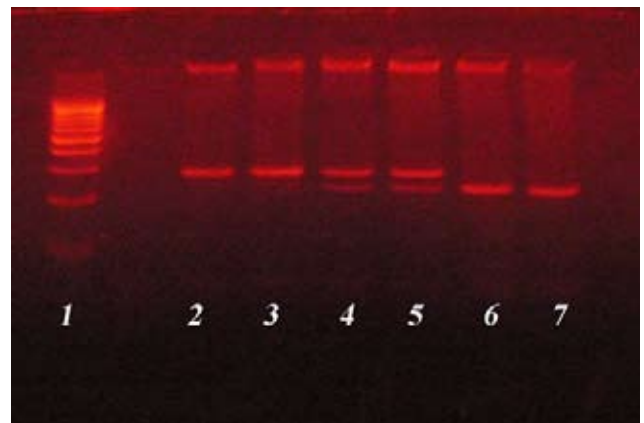


Рис. 1. Електрофореграма генотипів SPINK-5 після рестрикції. 1 – Маркер молекулярної маси; 2, 3 – генотип AA; 4, 5 – генотип AG; 6, 7 – генотип GG

$p < 0,01$). Крім того, дані, наведені у таблиці 1, демонструють, що відносна кількість хворих, що гомозиготні за алеллю G (носії генотипу GG), була достовірно меншою ($20,6 \pm 3,1\%$), ніж кількість гомозигот у контрольній групі ($26,0 \pm 4,5\%$, $p < 0,01$).

У хворих на ХЧВ було знайдено статистично достовірну асоціацію захворювання із наявністю у пацієнтів генотипу AA у фрагменті гену SPINK-5 (табл. 2). У хворих генотип AA зустрічався у $38,1 \pm 5,6\%$, а у контролі у $27,1 \pm 4,5\%$, $p < 0,05$. Асоціація відносно генотипу GG була аналогічна результатам, отриманим у групі хворих на ОСД. Даний генотип у хворих зустрічався достовірно рідше, ніж у здорових людей ($13,2 \pm 3,9\%$ і $26,0 \pm 4,5\%$ відповідно, $p < 0,01$).

Також було показано, що у чоловіків із ОСД генотип AG з достовірною різницею ($p < 0,01$) переважає у групі хворих ($61,5 \pm 7,8\%$ – хворі, $40,5 \pm 8\%$ контроль), а генотип GG навпаки у контролі ($18,0 \pm 6,1\%$ та $43,2 \pm 8,1\%$ відповідно, $p < 0,01$) (табл. 1). У чоловіків, хворих на ХЧВ, переважає генотип AA, який було виявлено у $45,7$

$\pm 8,4\%$ хворих, порівняно з $16,2 \pm 6\%$ у контролі ($p < 0,01$) (табл. 2). Генотип GG у хворих чоловіків із ХЧВ навпаки – частіше зустрічався в контролі ($8,6 \pm 4,7\%$ – хворі, $43,2 \pm 8,1\%$ – контроль, $p < 0,01$). Достовірних розходжень між частотою виявлення різних генотипів SPINK-5 у хворих жінок обох груп порівняно з контролем виявлено не було.

Отримані результати можна пояснити тим, що присутність в гені SPINK-5 алелі А у 1258-му положенні веде до зміни амінокислотного складу інгібітору серинових протеаз, який є продуктом даного гену. Ці зміни у свою чергу зумовлюють зниження його активності. Блок SPINK-5 є одним із ключових регуляторів запальних процесів у організмі людини. Продукт гена SPINK-5 належить до негативних регуляторів імунної відповіді, тому зміна його активності у бік зменшення може зумовити виникнення аутоімунних процесів, що призводять до таких патологій, як ОСД та ХЧВ. Ці порушення також можуть бути пов'язані зі змінами на рівні диференціювання клітин імунної відповіді, яке також контролюється

Таблиця 1

Розподіл генотипів хворих на ОСД в цілому та залежно від статі

Дослідні групи	Генотип SPINK-5					
	AA		AG		GG	
	Частота	%	Частота	%	Частота	%
В цілому						
Хворі	48	27,6	90	51,7	36	20,6
Контроль	26	27,1	45	46,9	25	26,0
Жінки						
Хворі	42	31,1	63	46,7	30	22,2
Контроль	20	33,9	30	50,8	9	15,3
Чоловіки						
Хворі	8	20,5	24	61,5	7	18,0
Контроль	6	16,2	15	40,5	16	43,2

Таблиця 2

Розподіл генотипів хворих на ХЧВ в цілому залежно від статі

Дослідні групи	Генотип SPINK-5					
	AA		AG		GG	
	Частота	%	Частота	%	Частота	%
В цілому						
Хворі	29	38,1	37	48,7	10	13,2
Контроль	26	27,1	45	46,9	25	26,0
Жінки						
Хворі	13	31,7	21	51,2	7	17,1
Контроль	20	33,9	30	50,8	9	15,3
Чоловіки						
Хворі	16	45,7	16	45,7	3	8,6
Контроль	6	16,2	15	40,5	16	43,2

Таблиця 3

Розповсюдження генотипів SPINK-5 у хворих на ОСД в залежності від стадії та ступені тяжкості

Дослідні групи	Частоти генотипів SPINK-5			
	AA	AG	GG	Усього
Хворі на ОСД, еритематозна стадія, I ступінь тяжкості	2	4	3	9
Хворі на ОСД, еритематозна стадія, II ступінь тяжкості	24	12	16	52
Хворі на ОСД, еритематозна стадія, III ступінь тяжкості	5	17	6	28
Хворі на ОСД, склеротична стадія, I ступінь тяжкості	1	3	0	4
Хворі на ОСД, склеротична стадія, II ступінь тяжкості	13	19	4	36
Хворі на ОСД, склеротична стадія, III ступінь тяжкості	6	15	3	24
Хворі на ОСД, атрофічна стадія, I ступінь тяжкості	2	1	1	4
Хворі на ОСД, атрофічна стадія, II ступінь тяжкості	3	5	7	15
Хворі на ОСД, атрофічна стадія, III ступінь тяжкості	0	1	1	2
Усього:	56	77	41	174

продуктом гена SPINK-5. Треба відзначити роль SPINK-5 у формуванні бар'єрної функції шкіри і, зокрема, захисту від ультрафіолетового випромінювання, інфекційних агентів, хімічно активних речовин, несприятливих факторів зовнішнього середовища [10].

Результати генотипування у хворих на ОСД та ХЧВ дає підставу для припущення, що у чоловіків генетична складова у розвитку даних захворювань має більш істотне значення, ніж у жінок, у яких на перший план виходять зовнішні та інші внутрішні фактори (табл. 1, 2).

Нами було проаналізовано зв'язок між генотипом SPINK-5 та формою і ступенем тяжкості ОСД (табл. 3). У результаті дослідження нами було встановлено, що найбільш виражений статистично достовірний зв'язок було знайдено між еритематозною стадією ОСД та генотипом SPINK-5 ($k=0,5$, $\chi^2_{\text{факт}}=22,59$, $\chi^2_{\text{станд}}=18,47$, $p<0,01$). При склеротичній і атрофічній стадіях нами не було виявлено достовірного зв'язку з генотипом SPINK-5 ($k=0,284$, $\chi^2_{\text{факт}}=10,04$, $\chi^2_{\text{станд}}=18,47$, $p<0,05$; $k=0,26$, $\chi^2_{\text{факт}}=6,83$, $\chi^2_{\text{станд}}=18,47$, $p<0,05$, відповідно). Крім того, було виявлено зв'язок між ОСД у цілому та генотипом SPINK-5 ($k=0,51$, $\chi^2_{\text{факт}}=121,45$, $\chi^2_{\text{станд}}=45,2$, $p<0,01$).

Проведений аналіз зв'язку між генотипом SPINK-5 із стадією та ступенем тяжкості ХЧВ (табл. 4) показав, що найбільш виражений статистично достовірний зв'язок було знайдено між генотипом SPINK-5 та ХЧВ в цілому ($k=0,3$, $\chi^2_{\text{факт}}=36,41$, $\chi^2_{\text{станд}}=32,91$, $p<0,01$). При дослідженні окремих стадій статистично достовірної кореляції знайдено не було, а отримані показниками становили: для еритематозно-інфільтративної стадії – $k=0,35$, $\chi^2_{\text{факт}}=6,92$, $\chi^2_{\text{станд}}=18,47$, $p<0,01$; для гіперкератотично-інфільтративної стадії – $k=0,33$, $\chi^2_{\text{факт}}=5,28$, $\chi^2_{\text{станд}}=18,47$, $p<0,01$; для атрофічної стадії – $k=0,19$, $\chi^2_{\text{факт}}=1,1$, $\chi^2_{\text{станд}}=18,47$, $p<0,01$.

Наші результати дозволяють отримати більш високий ступінь передбачуваності виникнення ОСД і ХЧВ у чоловіків та у хворих на ОСД із еритематозною стадією захворювання на підставі аналізу генотипу SPINK-5.

Таблиця 4

Розповсюдження генотипів SPINK-5 у хворих на ХЧВ у залежності від стадії та ступені тяжкості

Дослідні групи	Частоти генотипів SPINK-5			
	AA	AG	GG	Усього
Хворі на ХЧВ, еритематозно-інфільтративна стадія, I ступінь тяжкості	2	1	0	3
Хворі на ХЧВ, еритематозно-інфільтративна стадія, II ступінь тяжкості	4	6	2	12
Хворі на ХЧВ, еритематозно-інфільтративна стадія, III ступінь тяжкості	8	7	2	17
Хворі на ХЧВ, гіперкератотично-інфільтративна стадія, I ступінь тяжкості	1	0	0	1
Хворі на ХЧВ, гіперкератотично-інфільтративна стадія, II ступінь тяжкості	2	3	1	6
Хворі на ХЧВ, гіперкератотично-інфільтративна стадія, III ступінь тяжкості	10	3	2	15
Хворі на ХЧВ, атрофічна стадія, I ступінь тяжкості	1	2	1	4
Хворі на ХЧВ, атрофічна стадія, II ступінь тяжкості	2	6	0	8
Хворі на ХЧВ, атрофічна стадія, III ступінь тяжкості	0	0	1	1
Усього:	30	28	9	67

ВИСНОВКИ

1. Наявність у генотипі хворого або пацієнта з групи ризику алелі А зумовлює більшу імовірність захворювання на ОСД, а наявність генотипу АА зумовлює більшу вірогідність захворювання на ХЧВ. Генотип GG зумовлює знижену схильність захворювання на обидві досліджувані патології.

2. Встановлено, що генетичний поліморфізм у чоловіків, хворих на ОСД та ХЧВ, відіграє досто-

вірно більшу роль у можливому розвитку захворювання, ніж у жінок.

3. У хворих на ОСД при еритематозній стадії встановлено статистично достовірний зв'язок (коефіцієнт спряженості $k = 0,51$) між ступенем тяжкості ОСД та генотипом SPINK-5, а у хворих на ХЧВ виявлено статистично достовірну кореляцію (коефіцієнт спряженості $k = 0,3$) між даним захворюванням та генотипом SPINK-5.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. – № 4. – С. 5-15.
2. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, И.В. Ракитская, Е.В. Щукина // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 61-66.
3. Лакін Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование: Пер. с англ. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
5. Ardoin S.P., Pisetsky D.S. Developments of the scientific understanding of lupus // Athr. Res. Ther. – 2008. – № 10. – P. 218-226.
6. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample / M. Kabesch, D. Carr, S.K. Weiland, E. von Mutius // Clin. Exp. Allergy. – 2004. – Vol. 34, № 2. – P. 340-345.
7. Current status of lupus genetics / A.L. Sestak, S.K. Nath, A.H. Sawalha, J.B. Harley // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 9. – P. 210-219.
8. Godic A., Dragos V. Successful treatment of Netherton's syndrome with topical calcipotriol. // Europ. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 14, № 1. – P. 115-117.
9. Horvitz D.A. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future // Athr. Res. Ther. – 2008. – № 10. – P. 226-235.
10. Lekti fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction / C. Deraison, C. Bonnart, F. Lopez, C. Besson et. al // Mol Biol Cell. – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 3607-3619.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА SPINK-5 КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР В РАЗВИТИИ К ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

В.В. Савенкова, М.И. Зуева

Резюме. На основании проведенных клинико-генетических исследований 174 больных ограниченной склеродермией и 76 больных с хронической красной волчанкой с разными стадиями степенью тяжести показана необходимость определения полиморфизма гена SPINK-5. Доказано, что наличие аллели А у больных очаговой склеродермией и генотипа АА у пациентов с хронической красной волчанкой обуславливает повышенный риск возникновения заболевания у лиц из группы риска. Наличие генотипа GG, наоборот, снижает риск

SPINK-5 GENE POLYMORPHISM AS A GENETIC FACTOR IN SCLERODERMA AND CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DEVELOPMENT

V.V. Savenkova, M.I. Zuyeva

Rezume. On the ground of genetic researches the necessity of SPINK-5 gene polymorphism analysis has been shown. 174 patients with different stages and severity levels of scleroderma and 76 patients with chronic lupus erythematosus with different stages and severity levels were genotyped. The association between allele A, AA genotype and GG genotype of SPINK-5 gene and studied pathologies was shown in the work. Allele A causes high-risk of scleroderma, AA genotype causes high-risk of chronic lupus erythematosus and genotype GG causes reducer risk of occurrence of

развития обоих заболеваний. Генетическая составляющая у больных мужчин играет более важную роль в развитии этих дерматозов, чем у женщин.

studied diseases. In men genetic factors play more important role in development of scleroderma and chronic lupus erythematosus, than in women.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, хроническая красная волчанка, генетическая предрасположенность, полиморфизм, ген SPINK-5.

Keywords: scleroderma, chronic lupus erythematosus, genetic predisposition, polymorphism, SPINK-5 gene.

Новини медицини

Группа американских ученых обнаружила молекулу, которая способна блокировать передачу ВИЧ

Группа американских ученых обнаружила молекулу, которая способна блокировать передачу ВИЧ. Исследователи сообщают, что этот превентивный агент в будущем можно будет использовать в форме наружной мази с целью предотвращения инфицирования опасным для жизни вирусом. Ученые уже давно установили, что после проникновения ВИЧ в организм человека он стремится закрепиться в нем. Протеин, содержащийся в мужской жидкости, – спермовый усилитель вирусного заражения, или SEVI, – делает вирус в 100 тысяч раз более заразным, усиливая способность ВИЧ прикрепляться к белым кровяным тельцам, что разрушает иммунную систему носителя.

Теперь американские исследователи обнаружили, что молекула под названием сурфен может нарушать работу SEVI. Уорнер Грин, директор Института вирусологии и иммунологии им. Гладстона в Сан-Франциско (Калифорния, США), сообщил, что сурфен, который был впервые описан исследователями в 1939 году, является одновременно противовоспалительным и антибактериальным агентом. Профессор пояснил, что сурфен предотвращает инфекцию путем связывания себя с вирусом СПИДа и клетками крови, подверженными нападению.

Ранее исследовательская работа в области разработки бактерицидных средств – кремов и гелей, содержащих агенты антиВИЧ, которые обычно используются в качестве профилактики заражения при сексуальных отношениях, не принесла успеха, и этот метод не зарекомендовал себя как достаточно эффективная мера в борьбе с распространением вируса СПИДа. Однако теперь Грин надеется, что сурфен даст исследователям шанс на успех. «Я думаю, что концепция использования агентов, которые воздействуют не только на сам вирус, но и на те факторы в самом организме, которые увеличивают шансы заражения, может привести к весьма эффективному терапевтическому результату», – сказал профессор.

По словам Уорнера Грина, аналогичные (так называемые коктейльные) терапии оказались эффективным оружием в лечении больных СПИДом: «Точно так же, как и с проведением антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, мы могли бы предотвратить передачу ВИЧ, используя комбинации бактерицидов».

CyberSecurity

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ACE (I/D), GSTT1, GSTM1, TNF α И ОЖИРЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕУТОЧНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

Ж.В. Королева, С.В. Подольская

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

Резюме. Для выявления полиморфных генетических маркеров ассоциированных с повышенным риском развития патологических состояний определяли инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE, делеционный полиморфизм генов GSTT1 и GSTM1, -308 G>A полиморфизма в промоторной области гена TNF α .

Ключевые слова: генетические маркеры ACE (I/D), GSTT1, GSTM1, TNF α , неуточненная инфекция подкожно-жировой клетчатки.

ВВЕДЕНИЕ

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) хорошо известен как ключевой фермент в регуляции кровяного давления. Он участвует в целом ряде процессов, протекающих в организме; его функция определяется его локализацией, а также действием на регуляторные пептиды. АПФ широко распространен в организме. Основная масса фермента находится в мембранно-связанном состоянии – он является интегральным белком плазматической мембраны. Почти вся молекула АПФ локализована вне клетки, гидрофобный трансмембранный участок находится на карбоксильном конце полипептидной цепи, а внутриклеточный гидрофильный участок насчитывает всего 30 остатков аминокислот. Фермент располагается на внешней поверхности плазматической мембраны разных клеток – эндотелиальных, специализированных эпителиальных, находящихся в местах интенсивного всасывания или выделения жидкости и солей, нейроэпителиальных, на нервных окончаниях, на клетках моноклеарного ряда, а также в репродуктивных органах. Относительно недавно было обнаружено, что АПФ является также компонентом тканей, богатых фибриллярным коллагеном (матрикс сердечных клапанов, рубцы, образующиеся в результате инфаркта миокарда, и др.), и что его содержание повышается с усилением фиброза[6,7]. Предпола-

гается, что он может оказывать влияние на состав внеклеточного матрикса, в частности на синтез коллагена. Кроме того, АПФ был обнаружен в атеросклеротических бляшках в стенках сосудов, что указывает на участие фермента в атеросклеротических процессах. Влияние АПФ на сердечно-сосудистую систему в какой-то степени, а может быть и во многом, генетически обусловлено. Была обнаружена связь полиморфизма гена АПФ с уровнем его активности в крови и тканях и с повышенным риском возникновения ряда сердечно-сосудистых заболеваний. При клонировании гена АПФ было обнаружено, что в интроне 16 либо присутствует (Insertion, I) либо отсутствует (Deletion, D) фрагмент ДНК, состоящий из 287 пар оснований. При этом отмечалась корреляция между D аллелями и уровнем АПФ в крови, лимфе и тканях. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллели был почти в два раза выше, чем у гомозиготных по I аллели и имел среднее значение у гетерозиготных – ID генотип. С полиморфизмом гена также связан и уровень АПФ в сердце человека. D-аллели гена АПФ считают фактором риска возникновения инфаркта миокарда, спазма коронарных сосудов, гипертрофии левого желудочка, кровоизлияний, а также высоким риском развития атеросклероза. У больных, гомозиготных по D-аллели, отмечается повышенный тонус гладкой мускулатуры сосудов.

Генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая острые случаи ишемии, наблюдается и у людей, которые согласно общепринятым критериям характеризуются низкими факторами риска (к факторам риска обычно относят повышенный вес, гиперхолестеринемию, липопротеинемию и др.) [2].

В последние годы существенно возросла частота заболеваний, связанных с высоким уровнем эстрогенов в крови женщин, что значительно снижает качество, а иногда и продолжительность жизни. Как известно, женские половые гормоны синтезируются в яичниках и жировой ткани, после чего поступают в системный кровоток. Одним из осложнений ожирения, широко распространенного как во всем мире, так и в Украине, является повышение количества эстрогена в крови, что является одним из пусковых механизмов развития патологических процессов. Биологической активностью обладает только свободная форма гормона, который, благодаря своей липофильности, может легко проникать в ядро клетки, где локализованы рецепторы к эстрогенам. Связываясь с ядерным рецептором, гормон образует гормон-рецепторный комплекс, который инициирует активацию или ингибирование определенных генов, что в свою очередь вызывает ускорение или ослабление синтеза белков, кодируемых этими генами. После воздействия на клетку молекула эстрогена разрушается и выводится из организма. Но стероидные гормоны – это липофильные соединения, молекулы которых выводятся из организма, только после перевода их в водорастворимую форму, что осуществляют ферменты второй фазы детоксикации ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазы – мультигенное семейство ферментов, которые участвуют в детоксикации большого числа электрофильных ксенобиотиков путем их конъюгации с глутатионом. Синтез глутатион-S-трансфераз (GSTs) контролируется генами, для каждого из которых описаны полиморфизмы. Наличие того или иного аллельного варианта может как определять значительные различия в метаболизме экзогенных соединений, так и рассматриваться в качестве фактора предрасположенности к патологическим состояниям. В генах *GSTT1* и *GSTM1* выявлены протяженные делеции, наличие которых приводит к тому, что синтезируются укороченные белковые продукты без выраженной ферментативной активности. Частота «нулевого» аллеля гена *GSTM1* варьирует от 40 до 60% в различных популяциях и этнических группах. Обширная делеция в струк-

турной части гена *GSTT1*, которая приводит к синтезу белкового продукта без ферментативной активности, встречается у европейцев с частотой до 20% в различных популяциях [1,3,8,9,11,12].

Фактор некроза опухолей α (TNF α) – белок с молекулярной массой 17 кДа – синтезируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками и обладает широким спектром биологического действия. Этот цитокин играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа: инициирует синтез IL-1, IL-6, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. TNF α вовлечен в патогенез большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний, где он может выполнять различные функции, главным образом, выступая в качестве медиатора развития врожденного иммунитета. Тем не менее, повышенная продукция TNF α может быть причиной развития осложнений острых воспалительных процессов и септического шока, а также играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний и реакций отторжения трансплантата. В экспериментах на животных показано, что у трансгенных мышей с искусственно введенным геном TNF α человека развивался тяжелый полиартрит, напротив, knockout мыши по гену рецептора TNF α имели существенно сниженную сопротивляемость некоторым патогенам, указывая на важное значение TNF α в противоинфекционной резистентности.

В большинстве случаев в сыворотке крови здоровых доноров TNF α не определяется, либо находится на очень низком уровне, не превышая 50 пг/мл, однако при развитии патологии эта цифра может возрастать в несколько раз. Продукция TNF α в ответ на стандартные стимулы варьирует у разных людей, причем в популяции встречаются стабильные низкопродуцирующие или высокопродуцирующие фенотипы, хотя структура синтезируемого белка остается неизменной. При стимуляции липополисахаридом клеток цельной периферической крови, взятой от группы здоровых доноров, треть образцов показала в 2 раза более высокую продукцию TNF α в сравнении с остальными. В последнее время накапливается все больше данных о значении функционального полиморфизма гена TNF α в индивидуальных колебаниях уровней продукции соответствующего белка. Под функциональным полиморфизмом подразумеваются единичные замены нуклеотидов либо тандемные повторы

участков нуклеотидов в некодируемой части гена (промотор, интрон). Подобные изменения не сказываются на структуре белка, но в некоторых случаях изменяют скорость транскрипции мРНК (понижая или повышая ее).

Ген TNF α расположен на шестой хромосоме (6p21.3) в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости первого (HLA-A, B, C) и второго классов (HLA-DP, DQ, DR). Расположение в средней части генома определяет большую вариабельность локуса, в частности, промоторная зона гена TNF α включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: -1031T/C, -863C/A, -857C/T, -575G/A, -376G/A, -308G/A, -244G/A, -238G/A. Однако, наиболее значимыми для человека считаются два. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях: -308 (G/A) и -238 (G/A), которые вызывают изменения уровня продукции TNF α , т. е. являются функциональными. Позиции -308 и -238 приходятся на промотор, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции. Данные нуклеотидные замены - явление достаточно распространенное, к примеру, среди белых европейцев около 27-33 % в своем генотипе содержат полиморфный редкий аллель -308*A. Дальнейшими исследованиями было показано, что клетки периферической крови людей, гомозиготных по полиморфному аллелю -308*A, синтезируют цитокин в 3 раза активнее, чем клетки лиц с генотипом -308 GG. Рассматривая данный вопрос, четыре независимые группы исследователей использовали химерную конструкцию, состоящую из промоторного участка гена TNF α и гена, транскрипционную активность которого легко измерить (ген хлорамфениколацетилтрансферазы, или люциферазы). В результате было показано, что нуклеотидная замена гуанина на аденин в позиции -308 значительно повышает транскрипционную активность и увеличивает скорость образования мРНК и, соответственно, продукцию цитокина. Степень повышения транскрипционной активности зависит от вещества, воздействующего на клетку, а также от типа самой клетки. В большинстве случаев это действительно так, однако, существует ряд работ, не подтвердивших влияние полиморфизма в области -308 на эффективность транскрипции гена TNF α . Причина разногласий, по-видимому, кроется в использовании разных типов клеток, в которые трансфецировались плазмиды. Наиболее активная

транскрипция полиморфного гена TNF α (-308*A) идет в макрофагах: в них она в 5 раз выше, чем транскрипция нормального гена -308*G. Учитывая тот факт, что макрофаги – основной источник TNF α , их генетически обусловленная способность к увеличенной продукции провоспалительного цитокина может отражаться на развитии воспалительных и иммунных реакций организма. Высокий показатель встречаемости, а также влияние на продукцию TNF α делают упомянутую генетическую вариацию интересной для исследователей. Ее значение рассмотрено практически при всех видах патологии, однако, данные, представленные в литературе, сильно варьируют и зачастую противоречат друг другу, что обычно объясняется малым числом наблюдений [4].

Целью работы было определение делеционного инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1*, -308G>A полиморфизма в промоторной области гена *TNF α* , у пациенток с диагнозом неуточненная инфекция подкожно-жировой клетчатки (бактериальный целлюлит) для выявления полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития патологических состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 25 пациенток в возрасте 24-84 года с диагнозом неуточненная инфекция подкожно-жировой клетчатки (бактериальный целлюлит), наблюдавшихся на кафедре дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. Больные находились на стационарном лечении на клинических базах кафедры – в Киевской городской клинической кожно-венерологической больнице и Межрайонном клиническом кожно-венерологическом диспансере № 4 г. Киева. Все больные проходили клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, общий осмотр и выполнение в динамике общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования. Для того, чтобы оценить, является ли масса тела пациенток недостаточной, нормальной или имеется ожирение, вычисляли индекс массы тела по формуле, предложенной А.Кетеле ($I = m/h^2$ m-масса тела в килограммах; h-рост в метрах; и измеряется в кг/м²) и в зависимости от величины индекса массы тела делили пациенток на группы с дефицитом массы

тела, нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением I-III степени.

Пациенты поступали в стационар в первые 2-3-10 дней от начала заболевания. Течение заболевания у всех больных оценивалось как средней степени тяжести. Местный воспалительный процесс локализовался на нижних конечностях.

92% женщин имели сопутствующую патологию (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, артериосклероз, варикозная болезнь с явлениями хронической лимфовеенозной недостаточности, хронический панкреатит, хронический холецистит, онихомикоз).

Контрольную группу составили 68 женщин такого же возраста, никогда не обращавшихся в специализированные медицинские учреждения по поводу инфекционных заболеваний кожи.

Для молекулярно-генетического исследования использовали периферическую кровь. Забор крови осуществляли в количестве 2,7 мл закрытой системой «Моноветт» производства фирмы «SARSTEDT» (Германия) с антикоагулянтом ЭДТА. Полученные образцы крови хранили в течение 24 часов при $t +4^{\circ}\text{C}$, длительно – при $t -20^{\circ}\text{C}$. ДНК выделяли по стандартной методике с использованием коммерческой тест-системы «ДНК-сорб-В» (Москва, Российская Федерация).

Для выявления инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* (I/D) методом полимеразной цепной реакции пользовались последовательностями праймеров и температурными режимами амплификации, предложенными [10] на кафедре медицинской генетики НМАПО им. П.Л. Шупика.

Для исследования делеционного полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1* пользовались последовательностями праймеров и температурными режимами для мультиплексной полимеразной цепной реакции, предложенными [2].

Для выявления $-308\text{G}>\text{A}$ полиморфизма в промоторной области гена *TNF* α методом полимеразной цепной реакции пользовались последовательностями праймеров и температурными режимами амплификации, предложенными [13].

Продукты амплификации разделяли в соответствии с молекулярным весом при помощи электрофореза в 2% агарозном геле.

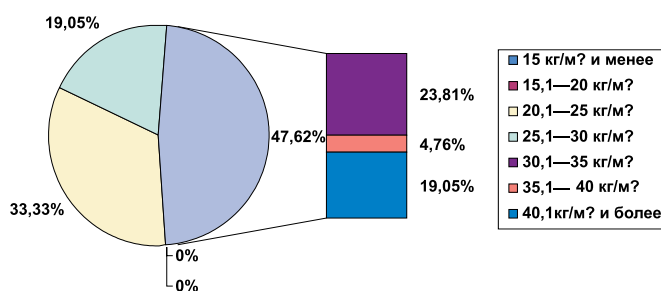
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из значимых факторов риска развития заболеваний является избыточный вес. Для определения степени ожирения пациенток и оценки

роли избыточной массы тела в развитии неуточненной инфекции подкожно-жировой клетчатки (бактериального целлюлита) рассчитывали индекс массы тела обследованных женщин. Женщин с пониженной массой тела среди заболевших женщин не было. Нормальную массу тела (индекс массы тела $22,5\text{--}25,0\text{ кг/м}^2$) имели 33,33% пациенток, избыточный вес (индекс массы тела $25,1\text{--}29,8\text{ кг/м}^2$) – 19,05% пациенток, ожирение I-III степени (индекс массы тела $31,5\text{--}55,1\text{ кг/м}^2$) было выявлено у 47,62% обследованных. Показатели индексов массы тела пациенток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки представлены в диаграмме 1.

Диаграмма 1

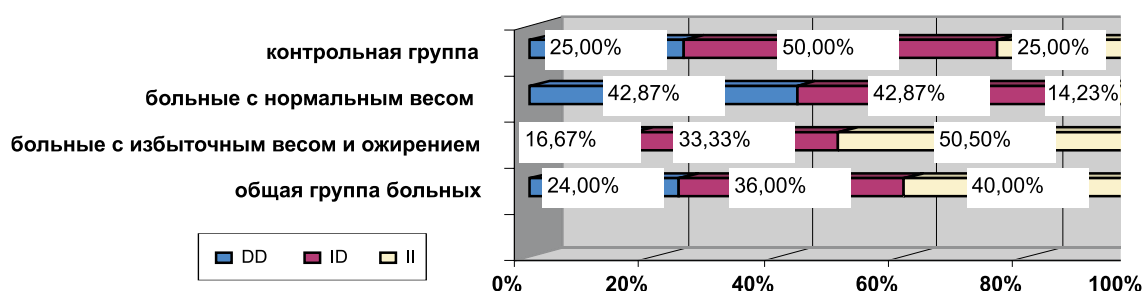
Показатели индексов массы тела пациенток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки



При сравнении частоты инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у пациенток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе выявили отличия в частоте распределения аллелей во всех исследуемых группах и подгруппах по сравнению с контролем. Соотношение DD, ID и II генотипов в контрольной группе было таким – 25% DD генотип, 50% ID генотип, 25% II генотип, что соответствует нормальному распределению аллелей. В общей группе больных было выявлено меньшее число женщин с DD и ID генотипом и большее с II генотипом по сравнению с контролем – 24% DD генотип, 36% ID генотип, 40% II генотип. При этом различия в распределении I и D аллелей в подгруппах пациенток с нормальной массой тела и с ожирением также различаются – 42,87% DD генотип, 42,87% ID генотип, 14,23% II генотип у пациенток с нормальной массой тела и 16,67% DD генотип, 33,33% ID генотип, 50,50% II генотип у пациенток с ожирением [$\chi^2=4,22$; $p=0,0400$], (диаграмма 2).

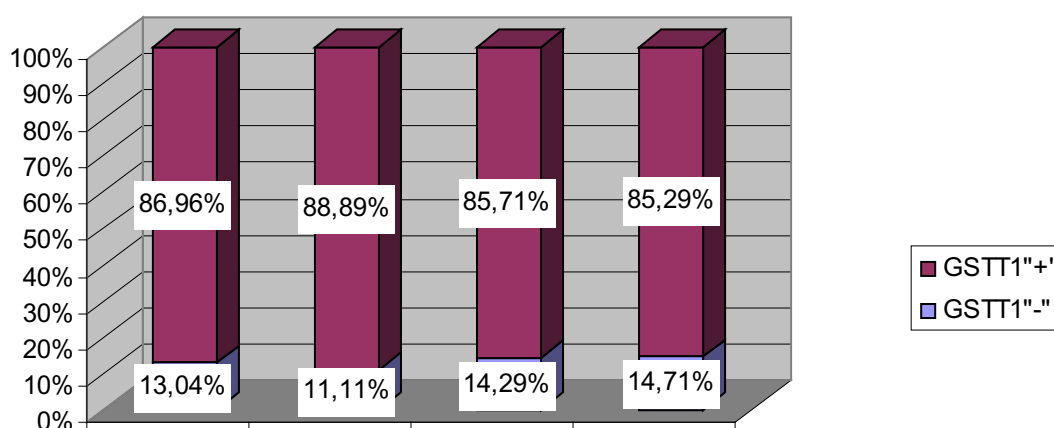
Діаграма 2

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) у пациенток с неутонченной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе



Діаграма 3

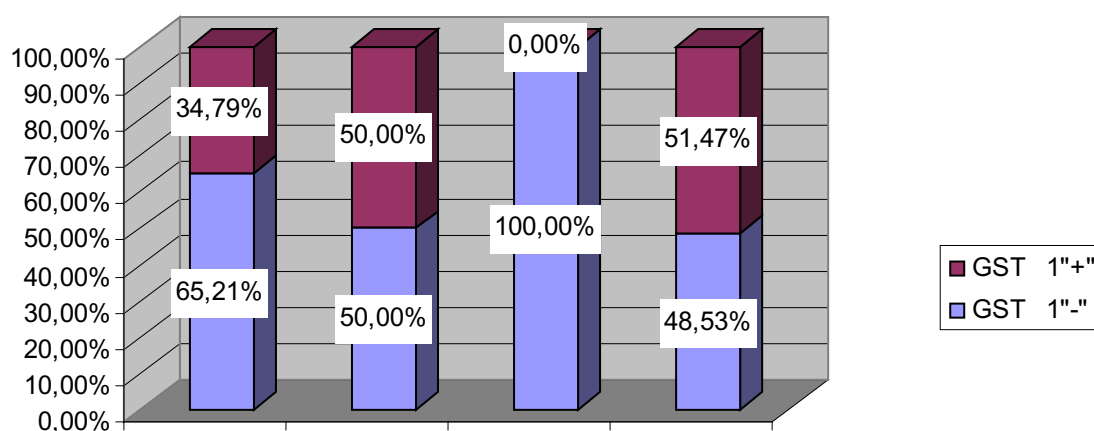
Аллельный полиморфизм гена GSTT1 у пациенток с неутонченной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе



При исследовании делеционного полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы T1 не было выявлено значимых отличий в изучаемых группах.

Діаграма 4

Аллельный полиморфизм гена GSTM1 у пациенток с неутонченной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе



При исследовании делеционного полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы M1 было выявлено повышение доли лиц с нефункциональной аллелью в группе пациенток с неутон-

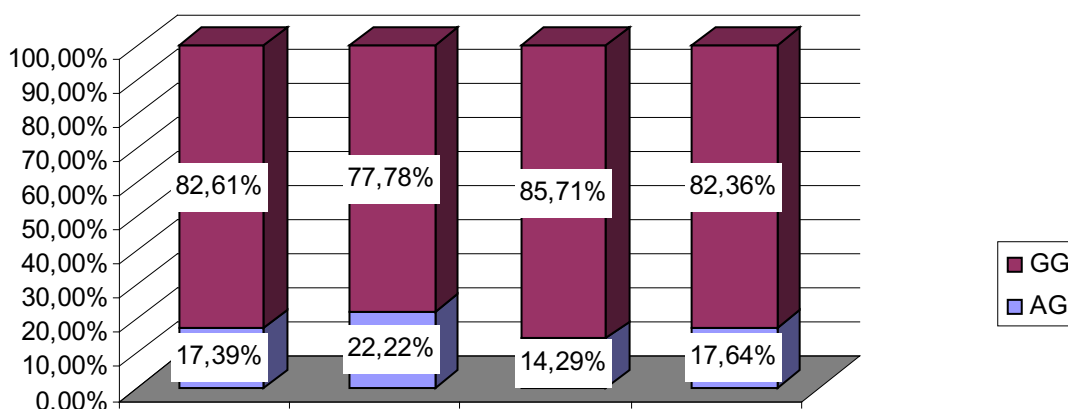
ченной инфекцией подкожно-жировой клетчатки (65,21% по сравнению с 48,53% в контрольной группе, различия были статистически недостоверны [$\chi^2=3,06$; $p=0,0802$]). Разделив группу паци-

енток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки на две подгруппы – женщин с нормальной массой тела и имеющих избыточную массу тела и ожирение, выявили статистически значимые различия между этими двумя подгруппами и при сравнении с контрольной группой. У всех больных с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и нормальной массой тела была выявлена нефункцио-

нальная аллель гена *GSTM1* (100%), что позволяет говорить о статистически достоверных отличиях [$\chi^2=4,40$; $p=0,0359$], тогда как в группе женщин с избыточной массой тела и ожирением частота делеционного варианта гена *GSTM1* достоверно не отличалась от аналогичных значений в контрольной группе (50% и 48,53% соответственно, [$\chi^2=0,31$; $p=0,57849$]).

Диаграмма 5

–308G>A полиморфизм в промоторной области гена *TNF α* у пациенток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе



При исследовании –308G>A полиморфизма в промоторной области гена *TNF α* у пациенток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе отличий в частоте встречаемости аллелей A и G выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Преобладание генотипа *DD* гена *ACE* у больных с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки имеющих нормальный вес тела (42,87%) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением (16,67%), можем говорить о роли сосудистых факторов в патогенезе заболевания.

У больных с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки при исследовании делеционного полиморфизма гена глутатион-S-

трансферазы T1 (*GSTT1*) не было выявлено значимых отличий в изучаемых группах.

У больных с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки с нормальной массой тела было выявлено значимое отличие частоты нефункциональной аллели гена *GSTM1* одного из ключевых ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков, что оказывает воздействие на метаболизм ряда веществ, в том числе и эстрогенов, тогда как в группе женщин с избыточной массой тела и ожирением частота делеционного варианта гена *GSTM1* достоверно не отличалась от аналогичных значений в контрольной группе.

При исследовании –308 G>A полиморфизма в промоторной области гена *TNF α* у пациенток с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки и в контрольной группе отличий в частоте встречаемости аллелей A и G выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности (Введение в предиктивную медицину). – Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 271 с.
2. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 1. – С. 1-10.
3. Примак А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика) часть 1 // Эстетическая медицина. – 2006. – № 9. – С.1-9.

4. Рыдковская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 3. – С. 4-10.
5. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J., Jager E. et al. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms // Analytical biochemistry. – 1996. Vol. 236. – P. 184-186.
6. Brilla C.G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis // Cardiovascular Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 1-3.
7. Burlew B.S., Weber K.T. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction // Herz. – 2002. – Vol. 27. – P. 92-98.
8. French D., Wilkinson M.R., Yang W. et al. Global gene expression as a function of germline genetic variation // Hum. Molec. Genet. – 2005. – Vol. 14. – P. 1621-1629.
9. Huang R.S., Chen P., Wisel S., et al. Population-specific GSTM1 copy number variation // Hum. Molec. Genet. – 2009. – Vol. 18. – P. 366.
10. Lechin M., Quinones M., Ahmad O. et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2001. – Vol. 95. – P. 1808-1812.
11. Lohmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., et al. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. Nature Genet. – 2003. – Vol. 33. – P. 177-182.
12. Verlaan M., te Morsche RH, Roelofs HM, et al. Glutathione S-transferase Mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatitis // Am. J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 120 A. – P. 34-39.
13. Yucesoy B., Vallyathan V., Landsittel D.P. et al. Association of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 Gene Polymorphisms with Silicosis // Toxicology and Applied pharmacology. – 2001. – Vol. 172. – P. 75-82.

**РОЛЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНЕТИЧНИХ
МАРКЕРІВ ACE (I/D), GSTT1, GSTM1,
TNF α ТА ОЖИРІННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ
НЕУТОЧНЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІДШКІРНОЇ
КЛІТКОВИНИ.**

Ж.В. Корольова, С.В. Подольська

Резюме. Для виявлення поліморфних генетичних маркерів асоційованих з підвищенням ризиком розвитку патологічних станів визначали інсерційно-делеційний поліморфізм гена ACE, делеційний поліморфізм генів GSTT1 та GSTM1, -308 G>A поліморфізму в промоторній ділянці гену TNF α .

Ключові слова: генетичні маркери ACE (I/D), GSTT1, GSTM1, TNF α , неуточнена інфекція підшкірної клітковини.

**THE ROLE OF GENETIC MARKERS
ACE (I/D), GSTT1, GSTM1, TNF α AND
OVERWEIGHT IN PATHOGENESIS OF
UNSPECIFIED INFECTION OF THE
SUBCUTANEOUS FAT.**

Zh.V. Korolova, S.V. Podolskaya

Rezume. Insertional and deletion polymorphism of the gene ACE, deletion polymorphism of the genes GSTT1 and GSTM1, -308 G>A in promoting zones of the gene TNF α were identified to define polymorphic genetic markers associated with high level of risk of pathologic strains development.

Keywords: genetic markers ACE (I/D), GSTT1, GSTM1, TNF α , unspecified infection of the subcutaneous fat.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Т.В. Проценко, І.В. Василенко, О.В. Шуленіна

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Резюме. Наведено результати гістологічних та імуногістохімічних досліджень у 16 хворих з різними клініко-морфологічними формами atopічного дерматиту (еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією, ліхеноїдна та пруригіозна). Дослідження експресії моноклональних антитіл (S100, CD3, CD20 та CD 68) клітин – учасників імунного запалення в епідермісі та дермі встановило особливості імунозалежного Т-клітинного запалення, ексудативні та метаболічні порушення в ураженій шкірі, найбільш виразні при еволюційно більш пізніх формах atopічного дерматиту.

Ключові слова: atopічний дерматит, морфологічні зміни, експресія моноклональних антитіл.

ВСТУП

Дослідженнями останніх років доведено, що патоморфологічні зміни при АД виникають ще до появи морфологічних елементів висипу як в ураженій, так і у видимо здоровій шкірі [5]. В основі формування в шкірі імунозалежної запальної реакції є гіперпродукція IgE та первинний контакт його з дендритними клітинами імунної системи шкіри - клітинами Лангерганса (КЛ). Їх відростки утворюють «антигенуловлюючу» сітку в епідермісі, яка зв'язує алергени, що потрапляють в нього [3, 7]. Захопивши антиген, вони мігрують лімфатичними судинами в паракортикальні зони регіонарних лімфатичних вузлів, де презентують його алергенспецифічним Т-лімфоцитам-хелперам, що супроводжується виділенням цитокінів та локальною гіперпродукцією IgE. КЛ, що експресують високоафінний рецептор IgE (FcεR1), є тією проміжною ланкою при АД, через яку здійснюється зв'язок між алергенами, що потрапили в епідерміс, та імунною системою, розташованою поза шкірою. Саме з підвищеною експресією зазначених рецепторів на КЛ пов'язують розвиток імунозалежного запалення та різноманітних уражень шкіри при АД [2, 11]. Доведено, що КЛ при АД набувають здатності представляти алергени-антигени безпосередньо в шкірі [6, 10]. Наслідком активації імунної системи є поява в шкірі антиген-специфічних клітин, основними серед яких є Т-лімфоцити [8, 12]. Пошкодження кератиноцитів та опасистих клітин при свербезі

та розчухуванні посилюють виділення цитокінів та інших активаторів хемотаксису, що підтримує не лише тривалий перебіг імунозалежного запалення в шкірі, але й сприяє формуванню інфільтрації та ліхеніфікації шкіри [1, 4, 10].

Не зважаючи на численні дослідження, недостатньо з'ясованими лишаються механізми розвитку імунного запалення в шкірі, його особливості при різних клініко-морфологічних формах дерматозу. У зв'язку з цим метою даної роботи стало вивчення морфологічних ознак ураженої шкіри хворих на АД при різних клініко-морфологічних формах із застосуванням сучасних методів гістологічного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Були досліджені 16 біопатів ураженої шкіри хворих на АД, в т.ч. з еритематозно-сквамозною формою з ліхеніфікацією – 3, з ліхеноїдною – 5 та з пруригіозною – 4 хворих. Забір матеріалу виконувався хірургічним шляхом під місцевою анестезією 2% розчином лідокаїну за умови обов'язкової особистої згоди пацієнта на проведення процедури з підписанням інформованої згоди. Біопсійний матеріал фіксували в 10% розчині формаліну, піддавали спиртовій проводці та парафіновій заливці, виготовляли послідовні серійні зрізи товщиною 5-6 мкм. Для з'ясування особливостей характеру імунного запалення та обмінних порушень, поряд з традиційними мор-

фологічними та гістохімічними методами (фарбування гематоксиліном та еозином, PAS та за Ван Гізоном), було застосовано імуногістохімічне дослідження (за стандартною біотин-стрептавідін пероксидазною методикою), при якому було проаналізовано склад клітинного стромального інфільтрату [9]. У дослідженні використовували панель моноклональних антитіл виробництва фірми Dako різної антигенної спрямованості: S100 – клітини Лангерганса, CD 3 – загальний пул Т-лімфоцитів, CD 20 – загальний пул В-лімфоцитів, CD 68 – дермальні макрофаги.

Перегляд і цифрові фотографії гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа «Olympus CX-41» на збільшеннях x100, x200 та з візуалізацією в системі En vision на збільшенні x400.

Порівняння гістологічних та імуногістохімічних змін проводили на підставі напівкількісної оцінки основних змін в епідермісі, дермі, додатках шкіри.

Статистичну обробку патогістологічних та імуногістохімічних даних проведено за допомогою програми Statistica®.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження ураженої шкіри встановило переважно Т-клітинний механізм локального запалення та різного ступеня виразності метаболічні й ексудативні порушення в епідермісі та дермі, особливо виразні при більш пізніх клініко-морфологічних формах АД.

При дослідженні біоптатів шкіри хворих з еритематозно-сквамозною формою з ліхеніфікацією АД відмічено помірний або виразний акантоз, явища екзоцитозу з поодинокими клітинами дермального інфільтрату в базальному та шипуватому шарах епідермісу; в дермі – різного ступеня виразності лімфо-гістіоцитарні інфільтрати, переважно периваскулярні, з поодинокими опасистими клітинами та еозинофілами. Окремі виразні вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати створювали структури, подібні до «лімфоїдного фолікула» (рис. 1).

Більша частина судин незначно розширені, ендотелій поверхневої судинної сітки набряклий, помітна його незначна проліферація. При проведенні PAS-реакції показано відсутність глікогену в шипуватому шарі епідермісу, потовщення базальної мембрани капілярів поверхневого судинного сплетення, що може відображати пору-

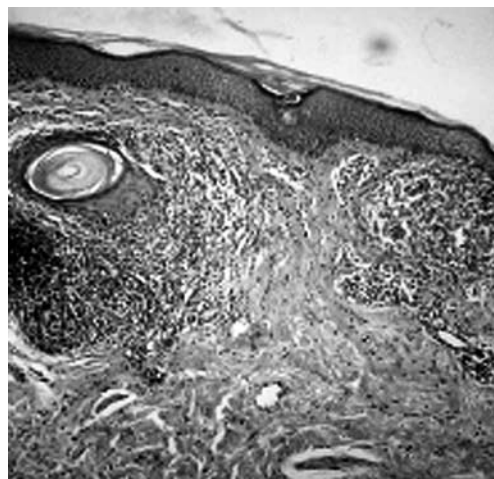


Рис. 1. Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Незначний дифузний гіперкератоз, виразний вогнищевий лімфо-гістіоцитарний інфільтрат з подібністю до «лімфоїдного фолікула» (Гематоксилін-еозин, x100)

шення трофічних та метаболічних процесів в ураженій шкірі.

При фарбуванні за Ван-Гізоном відмічено потовщення базальної мембрани епідермісу та капілярних петель, що свідчило про підвищений вміст колагену. Колагенові волокна поверхневого та глибокого шарів дерми були дещо набряклі, гомогенізовані з явищами незначного фіброзу в сосочковому шарі дерми.

При імуногістохімічному дослідженні з маркуванням моноклональними антитілами до S100 встановлена велика кількість відрощатих клітин Лангерганса як в епідермісі, так і в клітинному інфільтраті дерми, що свідчило про їх активацію під дією антигенних стимулів та відображало імунозалежний характер запалення (рис. 2).

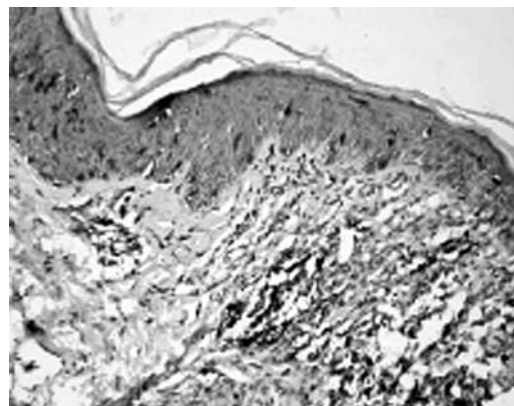


Рис. 2. Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Клітини Лангерганса в епідермісі та дермальному інфільтраті. (Експресія S100, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200)

Відмічена виразна дифузна експресія моноклональних антитіл CD 68 макрофагів як в дермальному інфільтраті так і в епідермісі, переважно у шипуватому шарі, в місцях найбільш виразних ексудативних проявів (рис. 3).

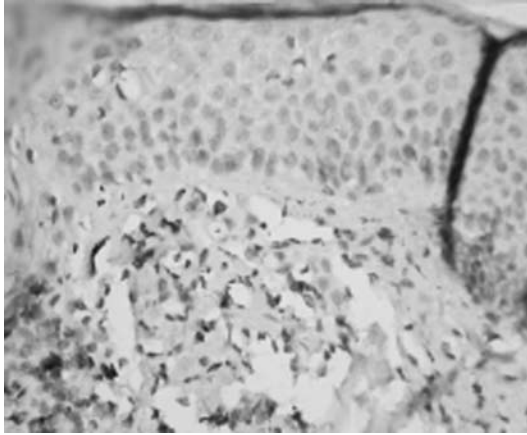


Рис. 3. Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Велика кількість макрофагів в дермі та поодинокі – в епідермісі. (Експресія CD 68, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x400)

При застосуванні CD 3 моноклональних антитіл встановлена помірна кількість Т-лімфоцитів в дермальному інфільтраті та поодинокі клітини в епідермісі, що були помітні на рівні як базального, так і шипуватого шару (рис. 4).

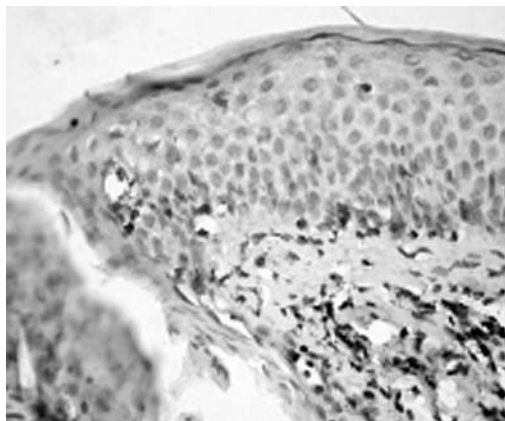


Рис. 4. Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Виразна експресія великої кількості Т-лімфоцитів у дермі та епідермісі. (Експресія CD 3, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x400).

В-лімфоцити, що виразно експресували CD 20 моноклональні антитіла в дермальному інфільтраті, зовсім були відсутніми в епідермісі.

Вивчення біоптатів хворих з ліхеноїдною формою АД показало виразний акантоз за рахунок гіперкератозу, гіпергранульозу, явища пери-

нуклеарного набряку та спонгіозу різного ступеня виразності, екзоцитоз з поодинокими дермальними макрофагами та лімфоцитами на різних рівнях шипуватого шару. Базальний шар був з чіткою межею, гіперпігментований, з явищами вакуольної дегенерації кератиноцитів. Виявлялися виразні епідермотропні ліхеноїдні та вогнищеві периваскулярні інфільтрати, представлені лімфоцитами, опасистими клітинами, фібробластами, поодинокими макрофагами, плазмоцитами та ще рідше еозинофілами. В сосочковому шарі дерми відмічалось звуження просвіту кровоносних судин різного ступеня виразності та одночасна проліферація ендотелію судин з потовщенням їх стінки. Колагенові волокна набрякли, місцями фрагментовані, еластичні – в незначній кількості.

Фарбування за Ван-Гізоном встановило виразний фіброз в сосочковому шарі дерми, мукоїдне набрякання, фібриноїдні зміни аж до фрагментації колагенових волокон. Помічено дистрофічні зміни екρινного епітелію потових і сальних залоз, в окремих випадках – до їх атрофії.

Маркування моноклональними антитілами до S100 встановило велику кількість відрощатих клітин Лангерганса в епідермісі та помірну їх кількість в дермальному інфільтраті (рис. 5).

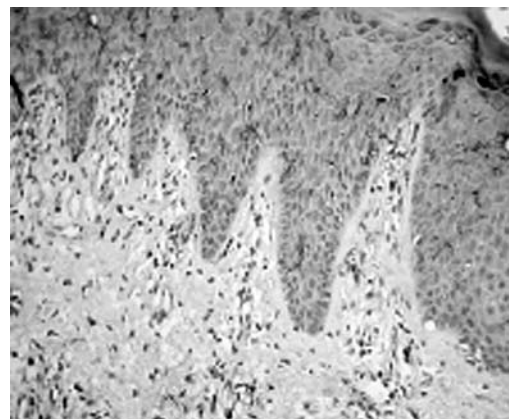


Рис. 5. Хвора М., 34 років. Атопічний дерматит, ліхеноїдна форма. Клітини Лангерганса в епідермісі та дермі. (Експресія S100, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200).

При маркуванні клітин моноклональними антитілами CD68 виявлена помірна кількість дифузно розміщених в дермі макрофагів та поодинокі клітини – в епідермісі.

Відмічена виразна експресія CD3 помірної кількості згрупованих Т-лімфоцитів в складі дермального інфільтрату та відсутність такої експресії в епідермісі (рис. 6).

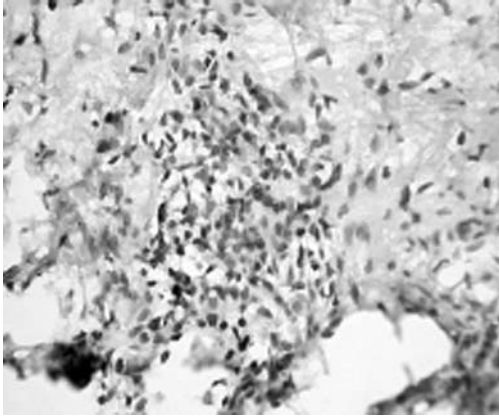


Рис. 6. Хвора М., 34 років. Атопічний дерматит, ліхеноїдна форма. Велика кількість Т-лімфоцитів в дермальному інфільтраті. (Експресія CD3, візуалізація в системі En vision. ІГХ, X400)

Експресія CD20, що відображала наявність В-лімфоцитів, в епідермісі була відсутньою та мінімальною в дермальному інфільтраті з локалізацією моноклональних антитіл в сітчастій частині дерми.

При пруригінозній формі звертали на себе увагу більш виразні явища акантозу, вакуолізації та спонгіозу в усіх шарах епідермісу. Дермо-епідермальна межа зберігалася, і лише в місцях екзоцитозу її цілісність порушувалась. Масивні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати були переважно вогнищевими, периваскулярними та лише місцями носили ліхеноїдний характер. Судини сосочкового шару дерми в своїй більшості були спазмовані з незначною проліферацією ендотелію судинної стінки. В дермі – явища виразного фіброзу. Колагенові волокна гомогенізовані, компактно розміщені, еластичні – тонкі в сосочковому шарі і товстіші в сітчастому. Потові залози в стані атрофії, сальні залози зустрічалися значно рідше, ніж в інших формах.

Проведення PAS-реакції виявило значну кількість великих опасистих клітин в дермі, що свідчило про тривалість дії екзо- та/або ендогенних чинників. Встановлено підвищення вмісту глікогену, особливо в базальному та шипуватому шарах епідермісу, що свідчило про більш виразні трофічні та метаболічні порушення в ураженій шкірі.

Фарбування за Ван-Гізоном показало виразний фіброз, переважно в сосочковому шарі дерми.

При імуногістохімічному дослідженні відмічена інтенсивна експресія S100-клітин Лангерганса з переважною кількістю в папілярній частині дерми, де вони були дифузно розміщеними, дещо

в меншій кількості їх наявність встановлено в усіх шарах епідермісу (рис. 7).

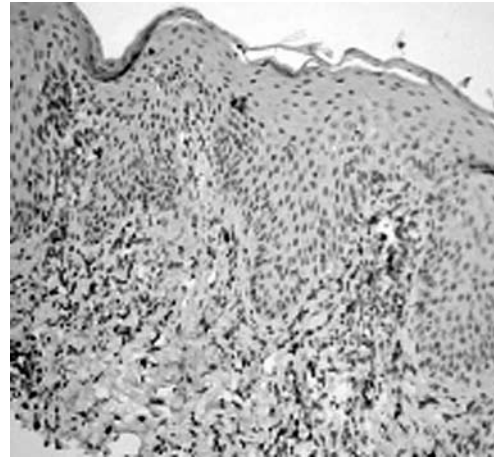


Рис. 7. Хвора Г., 40 років. Атопічний дерматит, пруригінозна форма. Клітини Лангерганса у великій кількості в папілярній частині дерми та в меншій кількості в епідермісі. (Експресія S100, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200).

Макрофаги, що експресували CD 68, зустрічалися у великій кількості в дермі та дещо в меншій – в епідермісі.

Відмічена велика кількість дифузно розміщених Т-лімфоцитів, що експресували CD3 в дермі та їх незначна кількість в епідермісі (рис. 8)

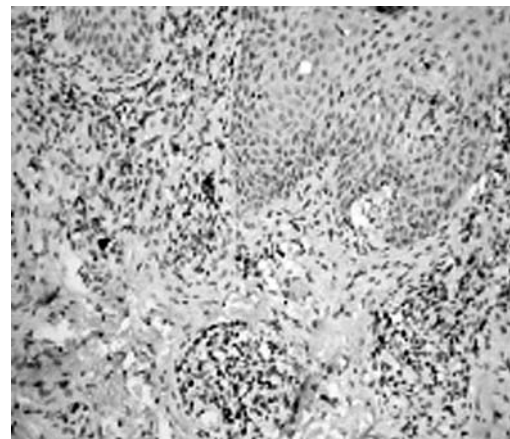


Рис. 8. Хвора Г., 40 років. Атопічний дерматит, пруригінозна форма. Велика кількість дифузно розміщених Т-лімфоцитів. (Експресія CD3, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200).

Маркування моноклональними антитілами CD20 показало лише поодинокі скупчення В-лімфоцитів в складі дермального інфільтрату сосочкового шару дерми.

Таким чином, проведене комплексне морфологічне дослідження встановило різного ступеня виразності метаболічні та ексудативні порушення

в дермі, найбільш виразні при еритематозно-сквамозній формі з ліхеніфікацією та розлади кератинізації в епідермісі, особливо виразні при більш «пізніх» клініко-морфологічних формах дерматозу (ліхеноїдній та пруригінозній). Окрім цього в дермі при ліхеноїдній та пруригінозній формах відмічався виразний фіброз її сітчастого шару, розрідження еластичних та колагенових волокон, зменшення кількості або атрофія сальних та потових залоз. Спеціальні фарбування (PAS та за Ван Гізоном) дозволили встановити різного ступеня виразності трофічні та метаболічні порушення, що виявлялися виразним фіброзом дерми та збільшенням вмісту глікогену в шипуватому та зернистому шарах, особливо при ліхеноїдній та пруригінозній формах.

Імуногістохімічне дослідження при різних клініко-морфологічних формах АД встановило особливості імуноталезного характеру Т-клітинного запалення в ураженій шкірі. Різного ступеня виразності експресія CD3 моноклональних антитіл відмічалась як в епідермісі, так і в складі дермального інфільтрату, особливо при

ліхеноїдній та пруригінозній формах дерматозу. В-лімфоцити, що експресували CD20 моноклональні антитіла, були лише поодинокими в складі дермальних інфільтратів при всіх клініко-морфологічних формах. Найбільш виразною з поміж усіх моноклонів була експресія S100-клітин Лангерганса в епідермісі та у складі дермального інфільтрату, особливо при еритематозно-сквамозній формі з ліхеніфікацією, тоді як при ліхеноїдній та пруригінозній вона була помірною в дермі та помірною або незначною в епідермісі. Макрофаги, що експресували CD 68 моноклональні антитіла, найчастіше відмічалися при пруригінозній, найбільш виразно в дермі, та були в помірній кількості в епідермісі при пруригінозній формі, в незначній – при ліхеноїдній та відсутніми – при еритематозно-сквамозній формі з ліхеніфікацією. Встановлені морфологічні зміни обґрунтовують доцільність тривалої топічної терапії АД із застосуванням як засобів, що відновлюють шкірний бар'єр, так і базових зовнішніх засобів, що контролюють імунне запалення в шкірі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарина Т.А., Марцишевская Р.Л., Васильева Н.Н., Антоньев А.А., Суворова К.Н. Исследование биоптатов кожи больных атопическим дерматитом // Лабораторное дело. – 1980. – № 1. – С. 43-45.
2. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний и принципы лечения кожных болезней: Рук-во для врачей / Пяльцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. [и др.]. – М., 2006. – С. 110-114.
3. Курченко А.И., Дранник Г.Н. Иммуногистохимические особенности воспалительного инфильтрата пораженной кожи больных атопическим дерматитом // Имунологія та алергологія. – 2000. – № 1. – С. 38-43.
4. Латий О.В. Иммуногистологические особенности применения препарата скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом / О.В. Латий, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 46-50.
5. Патоморфология болезней кожи: Рук-во для врачей / Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. – М., Медицина, 2003. – С. 120-127.
6. Прохоренков В.И. Клетки Лангерганса при контактной гиперчувствительности, вызванной платиноидами при атопическом дерматите / В.И. Прохоренков, Д.Н. Мисенко, Н.А. Гасич // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 2. – С. 4-7.
7. Banfield C.C. The role of cutaneous dendritic cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis / C.C. Banfield, R.E. Callard, J.I. Harper // British Journal of Dermatology. – 2001. – Vol. 144. – P. 940-946.
8. CD30 expression on CD1a+ and CD8+ cells in atopic dermatitis and correlation with disease severity / E. Oflazoglu, E.L. Simpson, R. Takiguchi [et al.] // European Journal of Dermatology. – 2008. – Vol. 18. – № 1. – P. 41-49.
9. Cote R.J. Immunohistochemistry and related marking techniques / R.J. Cote, C.R. Taylor // Anderson's Pathology / I. Damjanov, J. Linder. – St. Louis: Mosby Company, 1996. – P. 136-175.
10. Heterogeneity within tissue-specific macrophage and dendritic cell populations during coetaneous inflammation in atopic dermatitis / R.C.M. Kieken, T. Thepen, A.J. Oosting [et al.] // British Journal of dermatology. – 2001. – Vol. 145. – P. 957-965.
11. Leung Y.M. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis / Y.M. Leung, N.A. Soter // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – P. 1-12.
12. Ogg G. Role of T cells in the pathogenesis of atopic dermatitis / G. Ogg // Clin Exp Allergy. – 2009. – № 39 (3). – P. 310-316.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**THE MORPHOLOGICAL CHANGES AT DIFFERENT CLINICO-MORPHOLOGICAL FORMS OF ATOPIC DERMATITIS****Т.В. Проценко, И.В. Василенко, А.В. Шуленина****T.V. Protsenko, I.V. Vasylenko, O.V. Shulenina**

Резюме. В статье приведены результаты гистологических и иммуногистохимических исследований у 16 больных atopическим дерматитом с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией, лихеноидной и пруригинозной формами atopического дерматита. Исследована экспрессия моноклональных антител (SI100, CD3, CD20 та CD 68) клеток – участников иммунного воспаления в эпидермисе и дерме. Выявлены экссудативные и метаболические нарушения, иммунозависимый характер воспаления в пораженной коже, особенно за счет Т-клеточного звена иммунитета, наиболее выраженные при эволюционно более поздних формах atopического дерматита.

Resume. In article results histologic and immunohistochemicals researches at 16 patients with atopic dermatitis with erythematosquamous form with lichenification, lichenoid and prurigo-forms are resulted. Express this is investigated monoclonal antibodies (SI100, CD3, CD20 and CD 68) cells – participants of an immune inflammation in epidermis and derme. The most express are revealed infringements, immune character of an inflammation in the amazed skin, especially at the expense of the T-cellular link of the immunity, at evolutive more later forms of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, morphological changes, expression of monoclonals antibodies.

Ключевые слова: atopический дерматит, морфологические изменения, экспрессия моноклональных антител.

Новини медицини**Декоративная косметика, которой пользовались египетские царьцы, укрепляла здоровье и обладала антибактериальным действием**

К такому выводу пришли авторы исследования, опубликованного американским изданием «Аналитикал кемистри». Известно, что древние египтяне верили в божественную силу наносимого на лицо макияжа и считали, что он оберегает их от болезней. Вместе с тем современная наука неоднократно опровергала такую возможность – одним из главных компонентов древних косметических средств был свинец, неминуемо вредивший здоровью знатных египтянок.

Однако недавние исследования американских ученых доказали, что любовь египетских женщин к густому макияжу имела положительные стороны.

Ученые проанализировали 52 образца древней косметики, хранившейся в Лувре. Оказалось, что некоторые химические соединения, включающие свинец, были не природного происхождения, а изготавливались самими египтянами. Их воздействие на клетки человеческого организма в ходе эксперимента почти в 2,5 раза увеличило выработку в этих клетках окиси азота – химического вещества, стимулирующего иммунитет.

Таким образом, косметика египтян, помимо декоративных функций, действительно помогала им бороться с болезнями. В частности, легендарная черная подводка вокруг глаз прекрасных Нефертити и Клеопатры, по мнению ученых, оберегала их от возбудителей глазных инфекций, которыми весьма богата болотистая долина Нило. Можно также предположить, что именно благодаря своей целительной силе макияж древних египтянок из украшения превратился в ритуальную составляющую их жизни.

Новости медицины и фармации, №2 (307), 2010.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

О.В. Синяченко, Е.Е. Пушкарева, М.В. Ермолаева, О.А. Сосновская

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Резюме. Методом атомно-абсорбционной спектрометрии изучено содержание токсичных и эссенциальных микроэлементов в волосах больных псориазическим артритом. Заболевание сопровождается увеличением уровней As, B, Cd, Cr, Fe, Pb, Sb при уменьшении концентраций Al, Ba, Co, Li, Mo, Ni, Sn и Sr. Микроэлементоз зависит от возраста пациентов, формы псориаза, характера и распространенности суставного синдрома, выраженности сужения суставных щелей, субхондрального склероза и остеокистоза, коррелируют с активностью болезни. Форму псориаза определяют уровни в волосах Mn, активность заболевания – B, Ba, Co, Ni и Sb, распространенность артрита – Be, Cu, Se, Sn, Sr и Zn, поражение коленных суставов – Se, тазобедренных – Cr и Li, крестцовоподвздошных – Ba и Pb, степень субхондрального склероза – Be, Cr и Mo.

Ключевые слова: псориаз, артрит, волосы, микроэлементы.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний, частота которого достигает 3% среди населения европейских стран [6]. К актуальным проблемам современной дерматологии и ревматологии бесспорно относится псориазическое поражение опорно-двигательного аппарата [5, 16], причем, численность таких больных в некоторых регионах Украины за последние 20 лет увеличилась более, чем вдвое [7].

Псориазический артрит (ПА) сопровождается развитием эрозивного поражения артикулярных поверхностей костей, воспалительных изменений периартикулярных тканей, остеолизом, спондилоартритом и сакроилеитом [2, 4]. Только клинически манифестный артрит констатируется у 60% больных псориазом и хотя суставной синдром довольно типичен, адекватный диагноз устанавливают на ранних стадиях в 5-7% случаев, а патогенез остается малоизученным [1, 5].

В последние годы доказано, что при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, когда интенсивность метаболических процессов повышается, в организме больных становится явным скрытый микроэлементоз. Все биоло-

гические реакции осуществляются с участием микроэлементов (МЭ), которые входят в состав многих важнейших ферментов [3]. M.Krachler и W.Domej [14] в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных артритом определяли уровни Ba, Be, Cd, Cs, Cu, Li, Mo, Rb, Sb, Sn, Sr, Tl и Zn. Оказалось, что содержание Cs в обоих объектах исследования обратно коррелирует с активностью в них лактатдегидрогеназы, Cs, Rb, Sr – с концентрацией альбумина. F.Heraud et al. [12] оценили влияния ионов Cu на состояние суставного хряща. Установлено, что Cu не оказывает влияния на хондроциты и синтез протеогликанов, но усиливает выработку коллагена типа II. M.Yazar et al. [21] в патогенезе болезней суставов изучали роль Cu, Fe, Se и Zn. Обращал на себя внимание факт, что содержание Se снижается, а Cu – повышается. Развитие синовита и прогрессирование артрозных изменений сопровождается накоплением в суставном выпоте Cu и Fe, причем регистрируется четкая прямая корреляционная связь между показателями в синовию $Cu \leftrightarrow Se$ и $Fe \leftrightarrow Zn$. Через повышенный уровень Zn в синовиальной среде суставов возрастает протеолитическая активность в артикулярных тканях матриксных металлопротеиназ [18]. По данным O.M.Silverio Amancio

et al. [20], содержание Cu в сыворотке крови повышается и прямо коррелирует со степенью активности патологического процесса, тогда как концентрация Zn не изменяется. О более высоком уровне Cu в волосах больных артритом свидетельствуют исследования X.Y.Cheng и Z.H.Li [9].

Волосы являются своеобразным накопителем МЭ и наиболее тонко и надежно отражают состояние микроэлементоза в организме больных. Исследование содержания МЭ в волосах больных ПА не изучено, поэтому целью данной работы стала оценка клинико-патогенетической значимости изменений МЭ в организме такой категории больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Микроэлементный состав в волосах изучен у 35 больных ПА в возрасте от 21 года до 56 лет (в среднем $41,6 \pm 1,63$ лет), среди которых было 25,7% мужчин и 74,3% женщин. Длительность заболевания составила в среднем $14,6 \pm 1,63$ лет. В 17,1% случаев отмечена отягощенная наследственность по псориазу. У 57,1% пациентов диагностирована вульгарная форма болезни, в 37,1% – инфильтративно-бляшечная, в 5,7% – экссудативная. В 74,3% наблюдений дебютом заболевания было поражение кожи, в 17,1% – суставов и в 8,6% – сочетанный кожно-артрикулярный синдром. I степень активности ПА констатирована у 51,4% пациентов, II – у 28,6%, III – у 20,0%. У 17,1% пациентов диагностирована сопутствующая эссенциальная артериальная гипертензия, у 8,6% – ишемическая болезнь сердца, у 5,7% – соответственно желчекаменная болезнь, сахарный диабет типа 2 и хронический пиелонефрит с сохраненной функцией почек.

У 74,3% от числа обследованных больных обнаружено поражение проксимальных межфаланговых суставов кистей, у 68,6% – коленных, у 62,9% – дистальных пальцев рук, у 60,0% – голеностопных, у 48,6% – лучезапястных, у 37,1% – соответственно плечевых и проксимальных пальцев стоп, у 34,3% – дистальных стоп, у 31,4% – пястнофаланговых, 25,7% – крестцовоподвздошных, у 22,9% – плюснефаланговых, у 20,0% – локтевых, у 17,1% – тазобедренных и поясничного отдела позвоночника, у 14,3% – грудного, у 11,4% – шейного, у 5,7% – височночелюстных сочленений. Сужение суставных щелей при рентгеновском и ультразвуковом исследовании установлено в 80,0% наблюдений, остеокистоз – в 57,1%, эпифизарный остеопороз – в 34,3%, узурация артикулярных

поверхностей – в 25,7%, остеофитоз – в 22,9%, лигаментоз – в 8,6%, субхондральный склероз и суставной анкилоз – соответственно в 5,7%.

При обследовании больных пользовались критериями Комитета Американской Академии Дерматологии. Всем пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (аппарат «Envisor-Philips», Голландия) исследование периферических суставов, крестцовоподвздошных сочленений и позвоночника. В волосах определяли содержание Al, As, B, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, V и Zn. Использовали атомно-абсорбционный спектрометр «SolAAr Mk2 MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания). Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека (11 мужчин и 21 женщина в возрасте от 17 до 60 лет). Во всех случаях не отмечено каких бы то ни было профессиональных вредностей, способных оказывать влияние на состав МЭ в волосах.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Определяли средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (σ), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рэя, хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень МЭ в волосах больных и здоровых людей представлен в таблице. При ПА по сравнению с контрольной группой установлено достоверное увеличение содержания As на 18%, B на 8,4 раза, Cd в 2,3 раза, Cr в 4,7 раза, Fe на 20%, Pb в 12,3 раза, Sb на 20% при уменьшении концентраций Al в 3,9 раза, Ba в 4,0 раза, Co в 5,6 раза, Li в 2,1 раза, Mo в 2,3 раза, Ni в 2,0 раза, Sn в 3,6 раза и Sr в 12,6 раза. Изменения параметров в волосах ($M \pm \sigma$ здоровых) B, Cr, Co и Sr обнаружены у всех пациентов, Ba – у 94,3%, Mo и Sn – у 91,4%, Li – у 88,6%, Pb – у 85,7%, Ni – у 82,9%, Cd – у 71,4%, Sb – у 48,6%, Fe – у 45,7%, Al – у 42,9%, As – у 14,3%.

По данным многофакторного дисперсионного анализа не выявлено достоверного влияния на интегральный состав МЭ в волосах при ПА пола

и возраста больных, наследственной отягощенности, длительности заболевания, степени активности патологического процесса, формы псориаза и сопутствующей патологии. Средние параметры МЭ в волосах больных мужчин и женщин мало отличаются между собой. Имеется лишь тенденция более высоких значений в женской группе Be ($p=0,058$) и Se ($p=0,065$). По данным регрессионного анализа с возрастом больных увеличивается в волосах содержание As ($p=0,047$) и Mn ($p=0,025$) на фоне уменьшения показателей Cr ($p=0,013$), Ni ($p=0,044$) и Sr ($p=0,038$). Необходимо отметить, что от длительности заболе-

вания уровень отдельных МЭ в волосах зависит мало.

Дисперсионный анализ не выявил достоверного влияния на параметры МЭ в волосах больных ПА степени активности патологического процесса и формы псориаза. Корреляционные сопоставления позволили отметить прямую связь со степенью активности ПА концентрации В ($p=0,040$). При вульгарной и инфильтративно-бляшечной формах псориаза содержание Al соответственно составляет $5,3\pm 0,50$ мкг/г и $7,7\pm 0,57$ мкг/г ($p=0,003$), а Fe – $10,1\pm 0,85$ мкг/г и $14,4\pm 1,25$ мкг/г ($p=0,007$).

Таблиця

Показатели МЭ в волосах больных ПА и здоровых людей ($M\pm m$)

Показатели	Группы обследованных		Статистические отличия	
	больные ($n=35$)	здоровые ($n=32$)	t	p
Al, мкг/г	$6,3\pm 0,42$	$24,7\pm 3,37$	5,66	$<0,001$
As, нг/г	$316,1\pm 18,54$	$269,0\pm 8,68$	2,23	0,029
B, нг/г	$1169,4\pm 104,99$	$140,0\pm 16,42$	9,28	$<0,001$
Ba, мкг/г	$0,4\pm 0,05$	$1,6\pm 0,10$	11,69	$<0,001$
Be, нг/г	$2,9\pm 0,02$	$2,8\pm 0,16$	0,73	0,469
Bi, мкг/г	$0,4\pm 0,01$	$0,4\pm 0,07$	0,34	0,732
Cd, нг/г	$55,7\pm 5,44$	$24,5\pm 0,89$	5,41	$<0,001$
Co, нг/г	$7,1\pm 0,88$	$39,6\pm 2,82$	11,42	$<0,001$
Cr, нг/г	$214,9\pm 23,68$	$45,7\pm 2,01$	6,81	$<0,001$
Cu, мкг/г	$10,7\pm 0,39$	$11,9\pm 0,74$	1,40	0,166
Fe, мкг/г	$11,9\pm 0,80$	$9,9\pm 0,34$	2,30	0,025
Li, нг/г	$18,6\pm 1,70$	$38,2\pm 2,22$	7,11	$<0,001$
Mn, мкг/г	$1,0\pm 0,23$	$1,1\pm 0,14$	0,56	0,576
Mo, нг/г	$43,7\pm 3,67$	$98,8\pm 1,46$	13,48	$<0,001$
Ni, мкг/г	$0,3\pm 0,07$	$0,6\pm 0,03$	3,61	0,001
Pb, мкг/г	$3,7\pm 0,84$	$0,3\pm 0,03$	3,86	$<0,001$
Sb, нг/г	$253,5\pm 2,54$	$211,5\pm 7,92$	5,24	$<0,001$
Se, мкг/г	$0,6\pm 0,03$	$0,8\pm 0,28$	0,81	0,420
Sn, мкг/г	$0,5\pm 0,02$	$1,8\pm 0,21$	6,82	$<0,001$
Sr, мкг/г	$2,1\pm 0,12$	$26,5\pm 2,50$	10,21	$<0,001$
V, нг/г	$51,2\pm 1,15$	$50,5\pm 1,66$	0,33	0,743
Zn, мкг/г	$163,1\pm 6,72$	$162,4\pm 8,44$	0,06	0,953

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С распространенностью ПА имеет место обратная регрессионная зависимость показателей в волосах Cd ($p<0,001$). Результаты ANOVA/MANOVA демонстрируют влияние на интегральное состояние МЭ выраженности поражения дистальных межфаланговых суставов стоп ($p=0,020$), тазобедренных ($p=0,049$), и крестцовоподвздошных сочленений ($p=0,032$). Однофакторный дисперсионный анализ обнаружил влияние тяжести поражения локтевых

суставов на уровни в волосах больных ПА Al ($p=0,003$), Be ($p=0,015$), Cu ($p=0,042$) и Fe ($p=0,005$). Имеет место также связь содержания Al, Cu, Fe, Li и Pb с поражением дистальных суставов пальцев стоп (соответственно $p=0,001$, $p=0,013$, $p=0,004$, $p=0,001$, $p=0,015$), As – с вовлечением в процесс голеностопных суставов ($p=0,030$), Cu – лучезапястных ($p=0,046$), Mo – проксимальных межфаланговых кистей ($p=0,005$), Pb – тазобедренных ($p=0,019$), V – шейного ($p=0,002$), грудного ($p=0,010$) и поясничного ($p=0,010$) отделов позвоночника. Мы считаем,

что параметры в волосах больных ПА $V > 55$ нг/г ($> M + 3m$ больных) указывает на наличие спондилопатии.

Многофакторный дисперсионный анализ не отметил сколько-нибудь существенного влияния на интегральное состояние МЭ в волосах больных ПА степени сужения суставных щелей, субхондрального склероза, остеофитоза, остеокистоза, эпифизарного остеопороза, узураций костей, лигаментоза и анкилоза. По данным однофакторного анализа субхондральный склероз оказывает воздействие на уровни Be ($p=0,012$), Co ($p=0,049$), Cu ($p=0,014$) и V ($p=0,028$), остеокистоз – Co ($p=0,030$), характер сужения артикулярных щелей – Mo ($p=0,011$).

Теперь остановимся на патогенетической роли микроэлементоза при ПА. На форму псориаза влияет уровень в волосах Mn ($p=0,002$), на степень активности патологического процесса – Ba ($p=0,049$), Co ($p=0,009$) и Ni ($p=0,019$), на распространенность ПА – Zn ($p=0,011$). Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о прямой зависимости активности болезни от содержания В ($p=0,044$) и Sb ($p=0,048$), распространенности суставного синдрома – от концентраций Be ($p=0,039$) и Se ($p=0,048$), а обратно – от уровней Cu ($p=0,042$), Sn ($p=0,017$), Sr ($p=0,011$) и Zn ($p=0,032$). На наш взгляд, параметры в волосах больных ПА $Zn < 140$ мкг/г ($< M - 3m$ больных) являются прогностически неблагоприятными в отношении числа пораженных суставов.

На частоту и характер поражения верхнечелюстных суставов оказывают воздействие Be ($p=0,021$), Cr ($p=0,012$), Li ($p=0,034$), Mo ($p=0,023$) и V ($p=0,027$), лучезапястных – Bi ($p=0,016$), локтевых – Al ($p=0,017$), В ($p=0,001$), Bi ($p=0,026$), Cd ($p=0,006$), Cr ($p < 0,001$), Cb ($p=0,025$) и Sn ($p=0,017$), плечевых – В ($p=0,029$), Cd ($p=0,029$), Cu ($p=0,003$), Li ($p=0,035$), Fe ($p=0,009$), Sn ($p=0,005$) и Sr ($p=0,023$), коленных – Se ($p=0,018$), тазобедренных – Cr ($p=0,030$) и Li ($p=0,018$), крестцовоподвздошных – Ba ($p=0,029$) и Pb ($p=0,003$). Таким образом, разные эссенциальные (жизненно необходимые) и токсичные МЭ оказывают влияние на поражение разных суставов.

Степень субхондрального склероза тесно связана с Be ($p=0,004$), Cr ($p=0,038$) и Mo ($p=0,008$). Другие структурные изменения

опорно-двигательного аппарата при псориазе от характера микроэлементоза зависят слабо. Содержание Be в организме больных с неспориатическими артритами, как правило, повышается, причем имеют место прямые корреляционные связи между концентрациями данного МЭ в сыворотке крови, волосах и синовиальной жидкости [13]. Уровень Cr у таких пациентов обычно уменьшается [8], а такому микроэлементозу способствуют высокие параметры Al и Co [11, 19]. При этом какой-либо корреляции содержания Cr с показателями субпопуляций Т-лимфоцитов, интерлейкина (IL) 4 и γ -интерферона в крови не наблюдается [10]. Необходимо отметить, что на моделях адьювантного артрита у крыс и коллагениндуцированного артрита у мышей введение в организм Mo вызывает уменьшение гиперплазии синовии, ее клеточной инфильтрации, темпов прогрессирования формирования паннуса, улучшение функции эндотелия сосудов, усиление фагоцитарной активности макрофагов, угнетение интраартикулярного синтеза IL1 β , IL2 и опухоленекротического фактора α [15, 17].

ВЫВОДЫ

1. ПА сопровождается увеличением содержания в волосах As, B, Cd, Cr, Fe, Pb, Sb при уменьшении концентраций Al, Ba, Co, Li, Mo, Ni, Sn и Sr, причем изменения параметров B, Cr, Co и Sr регистрируются у всех пациентов, Ba – у 94%, Mo и Sn – у 91%, Li – у 89%, Pb – у 86%, Ni – у 83%, Cd – у 71%, Sb – у 49%, Fe – у 46%, Al – у 43% и As – у 14%.

2. Показатели МЭ в волосах зависят от возраста больных (As, Cr, Mn, Ni, Sr), формы псориаза (Al, Fe), характера (Al, As, Be, Cu, Fe, Li, Pb, V) и распространенности (Cd) суставного синдрома, выраженности сужения суставных щелей, субхондрального склероза и остеокистоза (Be, Co, Cu, Mo, V), коррелируют с активностью болезни (B).

3. Форму псориаза определяют уровни в волосах Mn, активность заболевания – B, Ba, Co, Ni и Sb, распространенность ПА – Be, Cu, Se, Sn, Sr и Zn, поражение коленных суставов – Se, тазобедренных – Cr и Li, крестцовоподвздошных – Ba и Pb, степень субхондрального склероза – Be, Cr и Mo.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Гетерогенность клинических проявлений псориатического артрита / В.В. Бадюкин // Вестн. последипл. мед. образ. – 2002. – № 4. – С. 30-33.
2. Бур'янов О.А. Консервативне лікування хворих на псоріатичний артрит / О.А. Бур'янов, В.П. Кваша, Мусаб Ідрис // Укр. ревматол. журн. – 2004. – Т. 17, № 3. – С. 7-8.
3. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – К.: Морион, 2004. – 160 с.
4. Коротаева Т.В. Гипераггегационный синдром у больных с остеолитическим вариантом псориатического артрита / Т.В. Коротаева, Н.Н. Фирсов, М.А. Вышлова // Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 5. – С. 55-57.
5. Нейко Є.М. Оцінка ефективності та безпеки зинаксину у лікуванні при псоріатичному артриті / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.І. Олійник // Укр. ревматол. журн. – 2007. – Т. 28, № 2. – С. 39-43.
6. Свінціцький А.С. Псоріаз та псоріатичний артрит / А.С. Свінціцький, О.Г. Пузанова // Врач. практ. – 2004. – № 4. – С. 63-72.
7. Якименко О.О. Аналіз структури ревматичних захворювань за 22 роки (1983-2005) в Одесі / О.О. Якименко, Л.В. Закатова, В.В. Дець // Укр. ревматол. журн. – 2007. – Т. 29, № 3. – С. 86-87.
8. Campbell J.D. Lifestyle, minerals and health / J. D. Campbell // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57, N 5. – P. 521-531.
9. Cheng X.Y. Spectrophotometric determination of copper in the hair of the patients with rheumatoid arthritis / X.Y. Cheng, Z.H. Li // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2000. – Vol. 25, N 2. – P. 117-118.
10. Granchi D. Immunological changes in patients with primary osteoarthritis of the hip after total joint replacement / D. Granchi, L. Savarino, G. Ciapetti // J. Bone Joint Surg. Br. – 2003. – Vol. 85, N 5. – P. 758-764.
11. Grubl A. Serum aluminium and cobalt levels after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement / A. Grubl, M. Weissinger, W. Brodner // J. Bone Joint Surg. Br. – 2006. – Vol. 88, N 8. – P. 1003-1005.
12. Heraud F. Copper modulation of extracellular matrix synthesis by human articular chondrocytes / F. Heraud, C. Savineau, M.F. Harmand // Scand. J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 31, N 5. – P. 279-284.
13. Krachler M. Concentrations of trace elements in osteoarthritic knee-joint effusions / M. Krachler, W. Domej, K.J. Irgolic // Biol. Trace Elem. Res. – 2000. – Vol. 75, N 1-3. – P. 253-263.
14. Krachler M. Clinical laboratory parameters in osteoarthritic knee-joint effusions correlated to trace element concentrations / M. Krachler, W. Domej // Biol. Trace Elem. Res. – 2001. – Vol. 79, N 2. – P. 139-148.
15. McCubbin M.D. Tetrathiomolybdate is effective in a mouse model of arthritis / M.D. McCubbin, G. Hou, G.D. Abrams // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, N 12. – P. 2501-2506.
16. Michet C.J. Hip involvement in psoriatic arthritis / C.J. Michet // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 60, N 1. – P. 220-221.
17. Omoto A. Copper chelation with tetrathiomolybdate suppresses adjuvant-induced arthritis and inflammation-associated cachexia in rats / A. Omoto, Y. Kawahito, I. Prudovsky // Arthr. Res. Ther. – 2005. – Vol. 7, N 6. – P. 1174-1182.
18. Ram M. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases / M. Ram, Y. Sherer, Y. Shoenfeld // J. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 26, N 4. – P. 299-307.
19. Savarino L. Differences in ion release after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement: Medium-term follow-up / L. Savarino, M. Greco, E. Cenni // J. Bone Joint Surg. Br. – 2006. – Vol. 88, N 4. – P. 472-476.
20. Silverio Amancio O.M. Copper and zinc intake and serum levels in patients with juvenile rheumatoid arthritis / O.M. Silverio Amancio, D.M. Alves Chaud, G. Yanaguibashi, M.O. Esteves Hilario // Eur. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 57, N 5. – P. 706-712.
21. Yazar M. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / M. Yazar, S. Sarban, A. Kocyigit, U. E. Isikan // Biol. Trace Elem. Res. – 2005. – Vol. 106, N 2. – P. 123-132.

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ВМІСТУ
МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ВОЛОСІ
ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ**

**О.В. Синяченко, Є.Є. Пушкарьова,
М.В. Ермолаєва, О.О. Сосновська**

Резюме. Методом атомно-абсорбційної спектрометрії вивчено вміст токсичних і есенціальних мікроелементів у волоссі хворих на псоріатичний артрит. Захва-

**CLINICAL-PATHOGENETIC VALUE OF
THE CHANGES OF MAINTENANCE
OF OLIGOELEMENTS IN HAIR OF
PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS**

**O.V. Synyachenko, E.E. Pushkareva,
M.V. Ermolaeva, O.A. Sosnovskaya**

Rezume. By the method of atomic-absorbing spectrometry for patients with psoriatic arthritis the maintenance of toxic and essential oligoelements in a hair has

рювання супроводжується збільшенням рівнів As, B, Cd, Cr, Fe, Pb, Sb при зменшенні концентрацій Al, Ba, Co, Li, Mo, Ni, Sn та Sr. Мікроелементоз залежить від віку пацієнтів, форми псоріазу, характеру й поширеності суглобового синдрому, виразності звуження суглобових щарпин, субхондрального склерозу та остеокістозу, корелюють з активністю хвороби. Форму псоріазу визначають рівні у волоссі Mn, активність захворювання – B, Ba, Co, Ni і Sb, розповсюдженість артриту – Be, Cu, Se, Sn, Sr та Zn, ураження колінних суглобів – Se, кульшових – Cr й Li, крижоздухвинних – Ba і Pb, ступінь субхондрального склерозу – Be, Cr та Mo.

being studied. A disease is accompanied by the increase of levels of As, B, Cd, Cr, Fe, Pb, Sb at diminishing of concentrations of Al, Ba, Co, Li, Mo, Ni, Sn and Sr. Mikroelementosis depends on age of patients, form of psoriasis, character and prevalence of arthral syndrome, expressing of narrowing of arthral cracks, subchondral sclerosis, osteocystosis, correlate with the activity of illness. The form of psoriasis is determined by the level of Mn in the hair, activity of disease – B, Ba, Co, Ni and Sb, prevalence of arthritis is Be, Cu, Se, Sn, Sr and Zn, defeat of knee joints – Se, hips – Cr and Li, sacroileal – Ba and Pb, a degree of subchondral sclerosis is Be, Cr and Mo.

Keywords: psoriasis, arthritis, hair, oligoelements.

Ключові слова: псоріаз, артрит, волосся, мікроелементи.

Новини медицини

Еще одно вещество, обеспечивающее развитие аллергической реакции

За возникновение симптомов аллергии отвечает множество различных биохимических реакций и веществ, к которым исследователи США добавили еще одно – белок с кодовым обозначением TSLP.

Специалисты из Университета Техаса, а также Национального института аллергии и инфекционных болезней выяснили, что именно белок TSLP запускает длинную последовательность событий, приводящих к развитию аллергической реакции.

Этот белок производят так называемые дендритные клетки. Далее он направляется к Т-лимфоцитам. Под его воздействием Т-лимфоциты превращаются в клетки другого типа (Th-хелперы) и начинают активно выделять вещества, провоцирующие изменения в тканях, в том числе и отек с покраснением. Если этот белок удастся каким-то образом заблокировать, то это предотвратит развитие аллергии. Правда, как именно это сделать, ученые пока не сообщают.

Следует подчеркнуть, что все проводящие к аллергии процессы протекают в несколько этапов, поэтому веществ, способных сыграть роль «выключателя» аллергии, много. Уже упомянутые выше лекарства, такие как супрастин или димедрол, не дают клеткам реагировать на другое вещество – гистамин. Этот способ «отключить» аллергию был известен медикам довольно давно.

Но далеко не все потенциальные «выключатели» равнозначны. Какие-то из них стоят в самом конце цепочки событий и предотвращают отек только за счет того, что непосредственно вызывающие его молекулы не смогли провзаимодействовать с клетками. А другие, напротив, способны предотвращать синтез даже того вещества, которое заставило клетки иммунной системы выделять молекулы, провоцирующие воспалительный процесс. Медикам, естественно, хотелось бы предотвратить развитие аллергии на возможно более ранней стадии. Кроме того, крайне желательно, чтобы лекарство взаимодействовало только с конкретным белком, связанным с развитием аллергического процесса, и не вступало в реакции, к примеру, с рецепторами на поверхности клеток мышцы сердца.

Подобрать такое вещество – задача сложная, особенно если выясняется, что и сам белок играет много различных ролей, что тоже в организме не редкость. И в данном случае сложность аллергического процесса, вовлечение в него множества разных веществ, наличие нескольких стадий, скорее, помогают исследователям: потенциальных мишеней для лекарств становится намного больше.

Новости медицины и фармации, №2 (307), 2010

СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ НА ТОКСИКОДЕРМІЇ

О.М. Бризіцька

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме. Були вивчені особливості стану мікроциркуляторного русла у хворих на токсикодермії. Дані результатів обстеження біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви свідчать про зміни як судинних так і позасудинних показників, які вказують на системні порушення гемомікроциркуляторного русла, а також виявлено специфічну капіляроскопічну картину в залежності від форми токсикодермії.

Ключові слова: токсикодермії, мікроциркуляція, бульбарна капіляроскопія.

ВСТУП

Порушення мікроциркуляції шкіри – одне з найчастіших явищ, супроводжуваних будь-яку запальну реакцію в шкірі, в тому числі і при токсикодерміях [1]. Біомікроскопія мікроциркуляторного русла являє собою унікальну можливість прижиттєвого дослідження та активно використовується в клінічній практиці для всебічної діагностики особливостей мікросудин у осіб різного віку [2,3]. Встановлено, що стан шкірної гемомікроциркуляції суттєво залежить від загальної судинної патології, захворювань внутрішніх органів, ендокринних змін в організмі, системних захворювань сполучної тканини [5, 6,7].

Мікроциркуляція забезпечує прямий взаємозв'язок між тканинами і таким чином – між усім організмом і клітинами органів. Адаптація кровообігу до потреб організму здійснюється завдяки взаємозв'язку центральних і регіональних механізмів регуляції. Зміни судин бульбарної кон'юнктиви відображають системні зміни мікроциркуляції [1,4].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити особливості змін мікроциркуляторного русла у хворих на токсикодермії.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 51 хворий на токсикодермію. Всі хворі були поділені на три групи в залежності від клінічного діагнозу: 1 група (24 особи) – хворі з діагнозом токсична еритема, 2 група (17 хворих) – багатоформна ексудативна еритема, 3 група (10 хворих) – фіксована еритема. Конт-

рольну групу склали 30 практично здорових осіб віком від 18 до 45 років без клінічних проявів ознак патології шкіри та судинної патології в анамнезі. Дослідження кровоносних мікросудин бульбарної кон'юнктиви здійснювалося за допомогою цільової лампи із збільшенням від 1х5 до 1х32, за методикою розробленою Верещакою В.В. із співавторами, 2007. Оцінка гемомікроциркуляції включала визначення судинних та позасудинних показників.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми «Statistica». Оцінювали хи-квадрат та достовірність статистичних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження бульбарної кон'юнктиви показало підвищення усіх досліджуваних позасудинних показників стану кровоносних судин у всіх групах хворих. Дані яких представлені в таб.1,2

Змазаність контурів судин відмічалася у всіх групах, та достовірно перевищувала показники контрольної групи ($p<0,05$). Проте найвищим даний показник був у хворих 2 групи. У всіх трьох групах відмічалось достовірне збільшення частоти каламутного капіляроскопічного фону. Дані зміни свідчать про порушення трофіки тканин та змінами проникності судин.

За кількість екстравазатів показники 3 групи були найвищим. У хворих 1 групи екстравазати виявлялись переважно поодинокими вогнищами, тоді як хворих 2 та 3 груп в вигляді можна було спостерігати з однаковою частотою, як поодинокі вогнища так і чисельні. Наявність екстравазатів свідчить про зміни проникності судинної стінки.

У хворих 1 групи спостерігались переважно поодинокі відкладання гемосидерину у хворих 2 та 3 груп визначались окрім поодиноких відкладень гемосидерину визначались і чисельні вогнища. Поява відкладень гемосидерину в периваскулярному просторі найчастіше є ознакою мікрогеморагій. Показники пігментації капіляроскопічного фону в групах дослідження розподілилися аналогічним чином. Пігментація капіляроскопічного фону у всіх групах хворих переважно була вогнищевою. Зміна даних показників свідчить про тривалі зміни проникності мікросудин.

Вогнищевий периваскулярний набряк відмічався у всіх трьох групах досліджуваних хворих та достовірно перевищував аналогічний показник контрольної групи. Найвищим даний показник був у хворих 2 групи. Виявлені зміни можуть свідчити про ущільнення периваскулярних тканин та про розлади проникності стінок мікросудин.

Як показало дослідження стану кровоносних судин бульбарної кон'юнктиви, у хворих всіх груп сумарний показник звивистості венул та капілярів достовірно відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих 1 групи частіше зустрічалася невиражена та інколи штипороподібна звивистість, у хворих 2 та 3 групи –

змієподібна. Зміни стану судин БК відображають системні зміни з боку гемомікроциркуляторного русла.

Спазм артеріол мав місце у всіх групах досліджуваних хворих ($p < 0,05$). Артеріоло-капілярний спазм вказує на ознаки ішемії. Поява артеріо-венозних анастомозів свідчить про наявність перешкоди току крові по капілярам із-за периваскулярного набряку.

Частота виявлення мікроаневризм перевищувала показники контрольної групи, але достовірної різниці не було виявлено в жодній групі.

Показники нерівномірності калібру венул були достовірно підвищеними у всіх групах хворих в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Показники нерівномірності калібру артеріол також мали тенденцію до підвищення у всіх трьох групах.

Новоутворені судини у здорових осіб не визначались. Вони спостерігались переважно у хворих

Таблиця 2

Судинні зміни мікроциркуляторного русла у хворих на токсикодермії

Показник	Групи дослідження			Контрольна група (n=30)
	1 група (n=24)	2 група (n=17)	3 група (n=10)	
Одиниці виміру	%	%	%	%
Звивистість венул	45,83*	47,06*	60*	16,67
Звивистість капілярів	45,83*	47,06*	60*	16,67
Нерівномірність калібру венул	41,67*	47,06*	50*	6,67
Нерівномірність калібру артеріол	20,83	23,53	20	16,67
Новоутворені судини	8,33	11,76	10	0
Мікроаневризми	16,67	17,65	20	16,67
Сакуляції	37,5*	41,18*	40*	6,67
Анастомози	33,33*	41,18*	50*	10
Спазм артеріол	33,33*	41,18*	40*	6,67
Петлі артеріол	12,5	17,65	20	6,67
Петлі вену	16,67	29,41	30	6,67
Петлі капілярів	20,83	35,29*	40*	6,67
Аваскулярні поля	12,50	11,76	20	0
Утворення кутів капілярів	12,5	23,53	30*	10
Порушення паралелізму мікросудин	16,67*	17,65*	30*	0

* – різниця достовірна відносно контрольної групи $p < 0,05$.

Таблиця 1

Позасудинні зміни мікроциркуляторного русла у хворих на токсикодермії

Показник	Групи дослідження			Контрольна група (n=30)
	1 група (n=24)	2 група (n=17)	3 група (n=10)	
Одиниці виміру	%	%	%	%
Змазаність контрив мікросудин	41,6*	52,94*	50*	6,67
Каламутний капіляроскопічний фон	41,6*	52,94*	50*	6,67
Периваскулярний набряк	45,83*	58,82*	60*	6,67
Екстравазати	37,5*	47,06*	50*	6,67
Відкладення гемосидерину	33,33*	35,29*	40*	6,67
Пігментація капіляроскопічного фону	33,33*	35,29*	40*	6,67

* – різниця достовірна відносно контрольної групи $p < 0,05$ /

2 групи, у хворих 1 та 3 групи спостерігалась дещо менша кількість новоутворених судин. Поява новоутворених мікросудин свідчить про тяжкість патологічного процесу.

У всіх груп хворих кількість сакуляцій встановлювалася частіше, ніж у хворих контрольної групи. Дані показники достовірно відрізнялися від показників контролю ($p < 0,05$). Виникнення сакуляцій можна пояснити метаболічними розладами в судинній стінці та створенням умов перерозподілу та депонування крові.

Порушення паралелізму в розташуванні мікросудин було виявлено у всіх групах хворих, що статистично достовірно відрізнялось від показників контролю ($p < 0,05$). Даний показник перебудови архітекτονіки гемомікроциркуляторного русла свідчить про компенсаторні патологічні зміни, що порушують трофіку тканини.

Петлі артеріол та венул виявлялися частіше у всіх груп досліджуваних хворих в порівнянні з контрольною групою обстеження, але достовірно не відрізнялися. Петлі капілярів також частіше визначалися у хворих всіх трьох досліджуваних груп, ніж у контрольної групи, проте

достовірна різниця виявлена лише у хворих 2 та 3 групи ($p < 0,05$).

Наявність аваскулярних полів найчастіше спостерігалась у хворих 2 групи. Наявність аваскулярних полів може свідчити про тяжкі порушення всіх ланок мікроциркуляторного русла та є кінцевим етапом зменшення кількості функціонуючих капілярів.

Кути капілярів виявлялись у всіх групах дослідження, але достовірна різниця в порівнянні з контрольними показниками виявлена лише у хворих 3 групи (30%). У хворих 1 та 2 групи кути капілярів виявлялись не чисельні, а поодинокі.

ВИСНОВКИ

Отже виявлені зміни показників бульбарної кон'юнктиви вказують на системні порушення мікроциркуляції у всіх групах обстеження, найбільш вираженими дані зміни були у хворих 2 та 3 груп. Ступінь вираженості порушень мікроциркуляції залежить від важкості та тривалості захворювання, також виявлені особливості змін капіляроскопічної картини залежності від нозологічної форми токсикодермії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанова С.В., Верещака В.В. Патолофізіологічні механізми змін мікроциркуляторного русла при передчасній інволюції шкіри // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 3 (41). – С. 108-111
2. Лук'янова І.С., Тарасюк Б.А., Гончаренко Н.І., Динник О.Б. (2005) Сучасний погляд на інструментальні методи дослідження мікроциркуляції // Здоров'я жінки. – 2004. – № 2(22). – С. 218-221.
3. Мавров І.І., Каруна Б.І. Мікроциркуляція при дерматозах // Здоров'я Київ. – 1985. – С. 136.
4. Черкасов В.Г., Верещака В.В. Ультраструктурні механізми змін шкіри лица у процесі старіння сучасної людини європейського типу // Вісник морфології. – 2005. – 2. – С. 203-206.
5. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization // Microcirculation. – 1997. – 18. – P. 329-340.
6. Chung K.Y., Kang D.S. Regulation of type I collagen and interstitial collagenase mRNA expression in human dermal fibroblasts by colchicine and D-penicillamine // Yonsei. Med. J. – 1999. – 98, 10. – P. 490-495.
7. Li T., Liang H., Lu G., Shi R. et al. Hypotensive effect of encapsulated genetically engineered fibroblasts expressing mutant atrial natriuretic peptide in hypertensive rats // Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi. – 2002. – 82, 16. – P. 1086-1089.

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОДЕРМИЯМИ

О.Н. Бризицкая

Резюме: были изучены особенности состояния микроциркуляторного русла у больных с токсикодермиями. Данные результатов обследования биомикроскопии бульбарной конъюнктивы свидетельствуют о изменениях, как сосудистых,

CONDITION OF MICROCIRCULATION CHANNELS OF TOXICODERMIA PATIENTS

О.М. Brizithkaja

Rezume. The features of the state of microcirculation channels were studied by toxicoderm patients. Given results of biomicroscope inspection of bulbar conjunctivitis testify that changes of vascular and out-vascular indexes which specify on viola-

так и внесосудистых показателей, которые свидетельствуют о системных нарушениях гемомикроциркуляторного русла, а также выявлена специфическая капилляроскопическая картина в зависимости от формы токсикодермии.

tions of the systems of haemomicrocirculation channels, and also specific capillaroscopic pattern was found in depending on the form of toxicodermia.

Ключевые слова: токсикодермии, микроциркуляция, бульбарная конъюнктивита.

Keywords: toxicodermia, microcirculation, bulbar conjunctivitis.

Новини медицини

От «свинного» гриппа защищает насморк

Риновирус, который вызывает воспаление слизистой оболочки носа (насморк), препятствует распространению возбудителя гриппа H1N1 на территории Европы. К такому выводу пришли несколько европейских специалистов, работающих независимо друг от друга. Жан-Себастьян Касальен из Университета Лиона во Франции сказал, что заболеваемость гриппом в стране повысилась в начале сентября, потом снизилась до уровня 160 больных на 100 тыс. населения, и на этом уровне оставалась до конца октября. В ноябре вновь было зафиксировано увеличение заболеваемости.

Снижение уровня заболеваемости гриппом совпало с возрастанием количества воспалений слизистой носа, вызванной риновирусами. Ж.-С. Касальен предположил, что конкуренция между возбудителями, так называемой вирусной интерференцией, снижает распространение гриппа H1N1.

Миа Бриттинг из Шведского института по контролю инфекционных заболеваний также отметила рост заражения риновирусами и одновременное снижение заболеваемости гриппом H1N1 в конце августа.

Аналогичную картину наблюдали сотрудники австралийского университета Квинсленда Ян Маккей, а также исследователи из Норвегии. По данным ученого, пациенты с риновирусной инфекцией в меньшей степени склонны к заражению другими респираторными вирусными заболеваниями.

Пик заболеваемости риновирусной инфекцией в Северном полушарии обычно приходится на конец лета или начало осени, тогда как возбудитель гриппа наиболее активен в зимний период. По мнению исследователей, в этот сезон эпидемия гриппа началась раньше обычного, что и привело к «столновению» возбудителей

New Scientist

ЭССЛИВЕР ФОРТЕ: ОБОСНОВАННАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА

Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко, Т.Д. Носовская

ГУ» Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г. Харьков

Резюме. С помощью биохимических показателей крови, отражающих функцию печени, в двух сравниваемых группах было показано, что прием ЭССЛИВЕР ФОРТЕ при проведении комплексной противотрихомонадной терапии позволяет существенно снизить негативный эффект на гепатоциты у больных с урогенитальным трихомониазом.

Ключевые слова: эссливер форте, урогенитальный трихомониаз, функция печени.

ВВЕДЕНИЕ

Трихомониаз – одна из наиболее частых инфекций, передающихся половым путем, вызываемая *Trichomonas vaginalis*. В мире трихомониазом страдает по данным ряда ученых примерно 170 млн. человек [8,9,14]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении трихомонадной инфекции, данная патология остается актуальной проблемой не только для дерматовенерологов, но и для акушеров-гинекологов и урологов. Проблема трихомониаза обусловлена как широкой распространенностью и многоочаговостью поражения мочеполовых органов, так и высокой частотой тяжелых осложнений [7]. У мужчин это наличие уретрита, цистита, баланопостита, эпидидимита, простатита. Воспалительные процессы могут в дальнейшем привести к сексуальным дисфункциям, бесплодию. У женщин трихомонадная инфекция обуславливает развитие уретрита, цистита, вульвита, кольпита, экто – и эндоцервицита, бартолинита, эндометрита, сальпингита, сальпингооофорита. При хроническом течении инфекции развивается патология беременности, родов и новорожденного, повышается риск развития рака шейки матки. Возбудитель инфекции – *Trichomonas vaginalis* – это простейший одноклеточный паразит, относящийся к классу жгутиковых. В настоящее время выделены различные серотипы и штаммы трихомонад с разной патогенностью и морфологическими особенностями [7,8]. Доказано, что патогенны все штаммы, однако вирулентность

их может быть различной [9]. Трихомонадной инвазии способствуют интенсивность инфекции, рН влагалищного содержимого, физиологическое состояние слизистых оболочек, сопутствующая микрофлора. Серьезную проблему в эпидемиологическом отношении представляют больные с бессимптомным воспалительным процессом, трихомонадоносители, а также больные со штаммами, резистентными к метронидазолу [7]. Урогенитальный трихомониаз как моноинфекция встречается только у 10,5 % больных трихомониазом, а его смешанные формы в ассоциациях с другими инфекциями наблюдаются у 89,5 % пациентов [8]. При смешанной инфекции трихомонады часто являются резервуаром микроорганизмов. Эти возбудители находятся внутри трихомонад во время лечения и являются причиной рецидива сопутствующего трихомониазу заболевания. Специфические клинические симптомы при смешанной трихомонадной инфекции отсутствуют и, более того, в динамике заболевания могут меняться в зависимости от усиления или ослабления патогенных свойств различных микроорганизмов, что клинически выражается обострением или стиханием уже имеющихся симптомов воспаления. Способность представителей условно-патогенной микрофлоры блокировать нитрогруппу имидазольных соединений, создает дополнительные препятствия в терапии урогенитального трихомониаза [8,9].

Для элиминации возбудителя из организма больных при хроническом течении трихомонадной инфекции, выраженной резистентности

штаммов к терапії, необхідно длительно (10-14 днів) назначать высокие дозы имидазолов. С учетом сопутствующей микрофлоры и возникших осложнений дополнительно применяются антибиотики. Наиболее часто используются тетрациклины, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины, которые обладают гепатотоксическим действием [15,16,17]. Поэтому необходима фармакологическая коррекция нарушений функции печени при длительном приеме вышеуказанных препаратов.

На сегодняшний день самая распространенная группа гепатопротекторов представляет собой препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды. В отличие от других гепатопротекторов в отношении эффективности и безопасности эссенциальных фосфолипидов имеется достаточная доказательная база [11,13,18,19]. Для понимания механизма защитного действия эссенциальных фосфолипидов следует напомнить, что все клеточные мембраны имеют достаточно типичное строение и примерно на 75% (мембрана митохондрий на 92%) состоят из фосфолипидов. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, в делении и дифференцировке клеток, стимулируют активность различных ферментных систем [2,3,4,6,18]. Непосредственное повреждение клеточной мембраны вызывают этанол, некоторые яды и лекарственные препараты. В целом повреждение мембраны гепатоцитов происходит при любом повреждении печени, поэтому укрепление клеточной мембраны гепатоцита путем поставки извне «строительного материала» (фосфолипидов), всегда является актуальным.

Основные функции фосфолипидов заключаются в поддержании нормальной текучести и репарации клеточных мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы. Эти механизмы лежат в основе их физиологического антифибротического эффекта. С учетом основных механизмов этиопатогенеза различных заболеваний печени данная группа лекарственных средств может применяться при разнообразных поражениях печени [1,5,10].

Представителем группы эссенциальных фосфолипидов является *ЭССЛИВЕР ФОРТЕ* («Нижфарм»), представляющий собой комбинированный препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидили-

нозитол) [6] в сочетании с витаминами – В1, В2, В6, В12, РР и Е. Витамины дополняют многочисленные эффекты фосфолипидов:

- витамин В1 защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т.е. выступает в качестве антиоксиданта и иммуностимулятора;
- витамин В2 – участник процессов регуляции высшей нервной деятельности;
- витамин В6 служит коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен;
- витамин В12 обеспечивает образование фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелиновой ткани;
- витамин РР (никотинамид) участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена;
- витамин Е – мощный природный антиоксидант, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Урогенитальные инфекции при длительном, персистирующем течении вызывают патологические изменения в половых органах, в результате которых может произойти нарушение половой и детородной функции. Поэтому закономерным является восполнение дефицита витамина Е в комплексной терапии урогенитального трихомониаза.

Полиненасыщенный фосфатидилхолин расценивают в качестве фактора фертильности, участвующего в выработке и функциональной активности сперматозоидов. Дефицит фосфатидилхолина в организме может приводить к развитию бесплодия. Назначение эссенциальных фосфолипидов устраняет нарушения клеточной мембраны сперматозоидов и восстанавливает функции сперматозоидов, такие как подвижность, акросомную реакцию и др. Более того, назначение эссенциальных фосфолипидов может способствовать усилению сексуальной мотивации у мужчин, за счет донирования эквивалентов для синтеза ацетилхолина и увеличения его пула в холинергических системах [8]. Данные про несовместимость *Эссливер Форте* с другими лекарственными препаратами отсутствуют. Все это свидетельствует о целесообразности использования в комплексной терапии урогенитального трихомониаза препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.

Целью нашего исследования было изучить действие ЭССЛИВЕР ФОРТЕ в качестве гепатопротектора и установить обоснованность назначения данного препарата при терапии больных трихомониазом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 43 пациента с хронической трихомонадной инфекцией. Для обследования отбирались больные, которые не имели заболеваний печени в анамнезе. Биохимические показатели функции печени были либо в норме, либо отклонялись от нее не более чем на 20%. Пациенты последовательно получали имидазолы – 1,0-1,5 г в сутки (СД) в течение 2-недель. По показаниям дополнительно назначались ципрофлоксацин (офлоксацин) 0,4-0,6 г (СД), цефтриаксон 1,0 г (СД) в течение 5-7-дней; кларитромицин до 1,0 г (СД) спирамицин 3-6 миллионов МЕ (СД), доксициклин 0,2-0,3 г (СД) также в течение 5-7-дней. Больные были произвольно разбиты на две группы – основную группу – 23 человека (12 мужчин и 11 женщин, средний возраст 25,3) и группу сравнения – 20 человек (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст 24,6). Основная группа получала ЭССЛИВЕР ФОРТЕ по 2 капсулы 3 раза в день в течение курса терапии. Прием препарата начинался непосредственно перед или одновременно с началом приема имидазолов и антибиотиков и прекращался после окончания терапии. Группа сравнения в течении лечения не получала ЭССЛИВЕР ФОРТЕ. По тяжести и характеру основного и сопутствующих заболеваний, а также по типу получаемой патогенетической терапии обе группы были статистически однородными. Анализировались следующие показатели:

- Переносимость имидазолов и антибиотиков (процент токсикоаллергических реакций на основании объективных и субъективных признаков).

- Биохимические показатели крови, отражающие функцию печени до и после антибиотикотерапии: 1) маркеры цитолиза – аланинаминотрансфераза (АлЛТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общий билирубин; 2) маркеры холестаза – щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ -глутамилтрансфераза (γ -ГТФ); 3) показатели синтетической функции печени – общий белок (ОБ), альбумин-глобулиновый коэффициент (а/г) и активность холинэстеразы (ХЭ).

- Активность ферментов в сыворотке крови определялась с помощью унифицированных оптических тестов с использованием соответ-

ствующих субстратов. АлЛТ, АсАТ определяли методом Райтмана-Френкеля (реакция с 2,4-динитрофенилгидразином). Холинэстераза (ХЭ) определялась колориметрическим методом по гидролизу ацетилхолинхлорида. При определении γ -ГТФ в качестве субстрата использовался L- γ -глутамил-n-нитроанилид. ЩФ определяли по гидролизу финилфосфата. Билирубин – унифицированным методом по диазореакции. Общий белок определяли по биуретовой реакции. Белковые фракции сыворотки крови определяли турбидиметрическим методом. Использовался полуавтоматический биохимический анализатор «StatFax». Средние величины в группах после лечения сравнивались между собой. Сравнение средних величин в группах проводили с помощью непараметрической статистики W-критерия Уилкоксона. Доверительный интервал был принят 0,05. Вычисления производились с использованием компьютерной программы Excel-2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе пациентов, получавших одновременно с имидазолами и антибиотикотерапией ЭССЛИВЕР ФОРТЕ токсикоаллергические реакции в процессе лечения наблюдались у трех больных (13%). В группе сравнения, не получавшей ЭССЛИВЕР ФОРТЕ реакции на прием лекарственных препаратов имели место у 4 (20%) пациентов, т.е. чаще чем в основной группе. Однако это отличие статистически недостоверно ($P=0,445$). Из побочных явлений отмечались: тошнота и боли в желудке, мышечная скованность, головная боль, нарушения сна. У одной больной возникли высыпания на коже в виде эритематозных и мелкопапулезных элементов на туловище и верхних конечностях. После назначения гипосенсибилизирующих препаратов (лоратадин, глюконат кальция) высыпания разрешились, и пациентка продолжила прием лекарственных препаратов.

До лечения биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени, в двух сравниваемых группах статистически не различались. Отклонения от нормы (хотя бы одного из показателей) отмечено у 5 (22%) больных основной группы и у 3 (15%) группы сравнения. В связи с задачами данного исследования анализу подлежали показатели функции печени после проведенного комплексного лечения урогенитального трихомониаза. Данные представлены в таблице.

Таблиця

Биохимические показатели сыворотки крови у больных основной группы (получавших эссливер форте) и группы сравнения после проведенного комплексного лечения урогенитального трихомониаза

	Основная группа (N=23)		Группа сравнения (n=20)	
<i>Норма биохимических показателей сыворотки крови</i>	<i>% больных с отклонениями от нормы</i>	<i>Среднее арифметическое в группе</i>	<i>% больных с отклонениями от нормы</i>	<i>Среднее арифметическое в группе</i>
АсАТ- до 0,684 (ммоль/(ч·л))	13	0,52±0,06*	20	0,69±0,07
АлАТ- до 0,684 (ммоль/(ч·л))	17	0,35±0,07*	30	0,57±0,08
Билирубин общий 8,5-25,5 (мкмоль/л)	26	17,5±1,6*	45	22,7±2,4
ЩФ-740-2290 (нмоль/(с·л))	13	1290±137	20	1419±142
Общий белок 65-85 г/л	17	71,4±7,9	15	68,9±8,8
ХЭ-44,4-94,4 (мккат/л))	9	56±3,7	26	60±4,6
γ-ГТФ-муж-250-1767 (нмоль/(с·л))	30	241±17	16	254±22
жен-167-1110 (нмоль/(с·л))	9	453±11,0	11	447,7±10,7
Альбумин-глобулиновый коэффициент 1,5-2,3	21	1,59±0,23	28	1,68±0,16

Примечание: * – отличия достоверны (P<0,05).

Нами было установлено, что на имидазолы и антибиотикотерапию наиболее реагируют биохимические показатели, отражающие степень цитолиза гепатоцитов. АсАТ превысила нормальные цифры у 3 пациентов в основной группе и у 4 – в контрольной. В процентном выражении это отличие между группами недостоверно (P=0,293). Однако средние цифры АсАТ в группе получавшей эссливер форте, были на 0,17±0,01 меньше. Это отличие статистически достоверно – (W=525; P=0,002). Для АлАТ разница средних значений показателей в основной группе на 0,22±0,01 меньше, чем в группе сравнения и достоверно различаются – (W=449; P=0,05). В процентном отношении превышение уровня АлАТ в опытной группе наблюдалось в 1,8 раза реже (таблица), хотя из-за малой выборки процентное различие не достигает уровня доверительности (P=0,145). Незначительное повышение уровня билирубина имело место у 6 больных основной и 9 больных контрольной группы. Средний уровень в группах, не превышал норму. Однако средние цифры показателей были меньше в основной группе – на 5,2±0,8 мкмоль/л. При анализе этого различия с помощью непараметрического W-критерия

Уилкоксона оно было признано достоверным – (W=470; P=0,05). Что касается маркеров холестаза – щелочной фосфатазы, холинэстеразы и γ-глутамилтрансферазы (γ-ГТФ); и показателей синтетической функции печени – общего белка, альбумин-глобулинового коэффициента (а/г), то эти показатели в группах существенно не различались (таблица).

ВЫВОДЫ

При проведении исследований биохимических показателей крови, отражающих функцию печени у больных урогенитальным трихомониазом в двух сравниваемых группах, было установлено, что прием *ЭССЛИВЕР ФОРТЕ*, содержащего эссенциальные фосфолипиды, параллельно с приемом имидазолов и антибиотиков позволяет существенно снизить их негативный эффект на гепатоциты.

Препарат Эссливер Форте может быть рекомендован к использованию в практическом здравоохранении для оптимизации комплексной терапии урогенитального трихомониаза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаркова Е.В. Применение Эссливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны // РМЖ. – 2008. – Т. 10. – № 2 – С. 68-71.
2. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатов В.А. Перспективные направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // Сучасна гастроентеролог. – 2001. – № 2. – С 39-43.
3. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 16-18.
4. Дроговоз С.М., Харченко Н.В., Бородин Т.В. Сравнения эффективности отечественных гепатопротекторів при условиях поражения печени тетрациклином // Фарм. вестник. – 2000. – № 1. – С 11-13.
5. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрипник И.Н. Обоснование применения гепатопротекторов-антиоксидантов в комплексном лечении хронических гепатитов различной этиологии // Собр. науч. трудов сотруд. КМАПО. – 2000. – Вып. 9, кн. 4. – С. 64-68.
6. Ивашкина В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей (руководство для врачей). – М.: «Дом М – Вести», 2002. – 111 с.
7. Клименко А.В. Трихомониаз у мужчин, женщин и детей / Клименко А.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. – СПб.: ООО «Сюжет», 2001. – 202 с.
8. Мавров Г.И., Чиннов Г.П. Лечение хронической трихомонадно-бактериальной инфекции у бесплодных супружеских пар // Новости медицины и фармации в Украине. – 2004. – № 4 (150-151). – С. 10.
9. Мавров Г.И. Статеві хвороби: Керівництво для лікарів, інтернів і студентів. – 2-ге вид., перероб. і доп. – Харків: Факт, 2002. – 789 с.
10. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. – 2007. – № 13 (147). – С. 14-18.
11. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале форте и Эссливер форте // «Фармация». – 2001. – № 3. – С. 32-33.
12. Скотков С.А. Полиненасыщенный фосфатидилхолин и мужская фертильность // Проблемы репродукции. – 2003. – № 1. – С. 12-14.
13. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7-10.
14. Унучко С.В. Некоторые аспекты трихомонадной инфекции // Международный медицинский журнал (International medical journal). – 2001. – Том 6. № 7. – С. 88-90.
15. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісник фармакології та фарматії. – 2001. – № 3. – С. 18-25.
16. Чекман І.С. Клінічна фармакологія гепатопротекторів // Лік справа. – 2001. – № 1. – С. 15-19.
17. Gores G.J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 11-13.
18. Liangpunsakul S., Chalasani N. Treatment of Nonalcoholic liver disease // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2003. – Vol 6(6). – P. 455-463.
19. Schuppan D., et al. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium // J. Hepatol. 2000. – Vol. 30. – P.1094-1099.

**ЭСЛИВЕР ФОРТЕ: ОБГРУНТОВАНА
НЕОБХІДНІСТЬ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ТРИХОМОНІАЗ**

**Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко,
Т.Д. Носовська**

Резюме. За допомогою біохімічних показників крові, що відображають функцію печінки, у двох порівнюваних групах, було показано, що прийом ессливера форте у хворих на уrogenітальний трихомоніаз паралельно з прийомом імідазолів і антибіотиків дозволяє істотно знизити їхній негативний ефект на гепатоцити.

Ключові слова: ессливер форте, трихомоніаз, функція печінки.

**ESSLIVER FORTE: NECESSITY
OF USING IN COMPLEX TREATMENT
OF THE PATIENTS WITH UROGENITAL
TRICHOMONIASIS**

**G.M. Bondarenko, S.V. Unuchko,
T.D. Nosovskaya**

Resume. With the help of biochemical parameters of blood reflecting function of a liver, in two compared groups, was shown that the reception essliver forte with reception of the large doses of imidazol and antibacterial drugs in complex treatment of the patients with urogenital trichomoniasis allows essentially to lower their negative effect on liver's function

Keywords: essliver forte, urogenital trichomoniasis, function of a liver.

20 ЛЕТ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ (Опыт харьковского региона)

А.П. Черкасов, В.Н. Козько, Л.Н. Еськова, Е.И. Задорожная, М.И. Краснов, Э.В. Югай

*Областной центр профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом, г. Харьков
Харьковский национальный медицинский университет*

Резюме. В статье приведены результаты работы по выявлению в Харьковской области за последние 20 лет. Обсуждаются наиболее эффективные мероприятия противодействия эпидемии ВИЧ в Украине.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемиология.

ВСТУПЛЕНИЕ

Бесспорно ВИЧ/СПИД еще многие годы будет серьезной проблемой всего человечества. Особенно большую тревогу у мирового сообщества в отношении проблемы распространения СПИДа вызывают некоторые страны Африки и страны бывшего СССР, среди которых Украина занимает одно из первых мест по темпам эпидемического распространения ВИЧ-инфекции. По данным Украинского центра СПИДа на 01.01.2009 г. в Украине официально зарегистрировано 141277 случаев заболевания среди граждан Украины, из них 26804 с диагнозом СПИД, 15 200 чел. умерли от СПИД. Наибольшая распространенность ВИЧ-инфекции по областям: в Днепропетровской – 15453 случаев, интенсивный показатель на 100 тыс. населения - 455,2, Одесской – 10821 случаев (454,0), Донецкой – 20045 случаев (442,9), Николаевской – 5224 случаев (434,3), АР Крым – 5270 случаев (268,6), г. Киев – 6236 сл. (231,1) при показателе в Украине – 198,6. ВИЧ-инфекция регистрируется во всех регионах Украины. Харьковская область занимает 11 ранговое место по заболеваемости ВИЧ в 2008 г. по абсолютным показателям и 19 место, если сравнивать по интенсивным показателям на 100 тыс. населения.

В Харьковской области работа по выявлению ВИЧ-инфицированных начата с 1987 г. с обследования доноров и иностранных граждан. К массовому выявлению больных и носителей ВИЧ приступили в 1988 г. на базе двух лабораторий диагностики ВИЧ-инфекции – в областном центре службы крови и областной клинической больнице. В настоящее время в области функционирует

8 диагностических лабораторий: в областном центре профилактики и борьбы со СПИДом, областном центре службы крови, ведомствах – ЮЖД, УВД, Балаклейском, Лозовском, Первомайском районах. С 2008 г. открыта лаборатория в военном госпитале. В лабораториях проводятся скрининговые исследования, в лаборатории центра СПИДа - верификационные исследования. В области созданы условия для доступного обследования на ВИЧ-инфекцию, в т.ч. и анонимного.

Открыты 31 кабинет «Доверие», два из них в г. Харькове – Областном центре СПИДа и Областной студенческой больнице, во всех районах области на базе центральных районных больниц. В кабинетах «Доверие» можно не только обследоваться на ВИЧ-инфекцию, в т.ч. анонимно, но и получить услуги по дотестовому и послетестовому консультированию. Функционирует передвижная амбулатория, выделенная Международным благотворительным фондом «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине», в которой представители групп риска могут пройти осмотр врачами, обследоваться на ВИЧ «быстрыми тестами» и получить консультацию по вопросам ВИЧ/СПИД.

Исследование сывороток крови проводится методом ИФА с использованием тест-систем как отечественного, так и импортного производства, с последующим подтверждением первичных положительных результатов в лаборатории диагностики ВИЧ-инфекции областного центра профилактики и борьбы со СПИДом. Обследование граждан Украины и иностранцев, находящихся на законных основаниях на территории страны, проводится согласно Закона Украины «О предупреждении заболевания СПИДом и социальной

защите населения», регламентирующего добровольность (при желании анонимность), бесплатность и доступность обследования. Обязательному лабораторному исследованию на наличие ВИЧ-инфекции подлежит кровь, полученные от доноров крови (ее компонентов) и доноров других биологических жидкостей, клеток, тканей и органов человека. Согласно постановления Кабинета Министров Украины от 18.12.1998 г. № 2026 «Питання запобігання та захисту населення від ВІЛ-інфекції та СНІД» обследуется пуповинная кровь у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, и матерей с установленным ВИЧ-статусом. Перед обследованием на ВИЧ-инфекцию, согласно приказа МОЗ Украины от 19.08.2005 г. № 415 «Об усовершенствовании добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ-инфекцию» проводится предтестовое консультирование, после которого пациент подписывает информированное согласие на обследование; после получения результатов исследования пациенту проводится послетестовое консультирование.

За весь период эпидемического надзора с 1987 по 01.01.2009 г. исследовано 4 028254 образца сывороток крови, по состоянию на 01.01.2009 г. официально зарегистрировано 3966 случаев ВИЧ-инфекции, а выявлено свыше 5000. Самый высокий показатель обследования отмечен в 1992 г. (11140,6 на 100 тыс. населения), начиная с 1994 г. показатели обследования постепенно снижаются, а с 1998 г., с введением добровольности тестирования на ВИЧ, регламентированного

Законом Украины от 03.03.1998 г. № 155/98-ВР, показатели обследования становятся еще ниже (3606,3–4922,0). Несмотря на снижение показателей обследования населения, регистрация ВИЧ-инфекции, начиная с 1998 г., увеличивается с 12,9 до 30,5 в 2008 г., что характеризует интенсивность распространения эпидемического процесса в области, что наглядно изображено на рис. 1, 2.

В эпидемический процесс с 1996 г. стали вовлекаться доноры крови. Пик выявляемости ВИЧ-инфицированных среди доноров был зарегистрирован в 2003 г., когда было выявлено 79 доноров, уровень инфицированности – 0,1%. В последующие годы, включая 2007 г., наблюдается постепенное снижение уровня инфицированности среди доноров, но в 2008 г. этот показатель, по сравнению с 2007 г., вырос в 2 раза (2007 г. – выявлено 15 доноров, уровень инфицированности – 0,04%, в 2008 г. – 31 донор, уровень инфицированности 0,08%).

ВИЧ-инфекция среди беременных была впервые выявлена в 1998 г. (1 случай), практически начиная с 1998 г. в области ежегодно увеличивается количество женщин репродуктивного возраста, у которых выявляется ВИЧ-инфекция (в 2008 г. – 77 случаев), что отражено на рис. 3.

Первый случай ВИЧ-инфекции в области был зарегистрирован в 1987 г. у иностранного гражданина (Руанда), прибывшего в г. Харьков на учебу. Согласно действующего в то время законодательства, он был депортирован на родину. В последующие годы (до 1990 г.) ВИЧ-инфекция регистрировалась только у иностранных граждан.

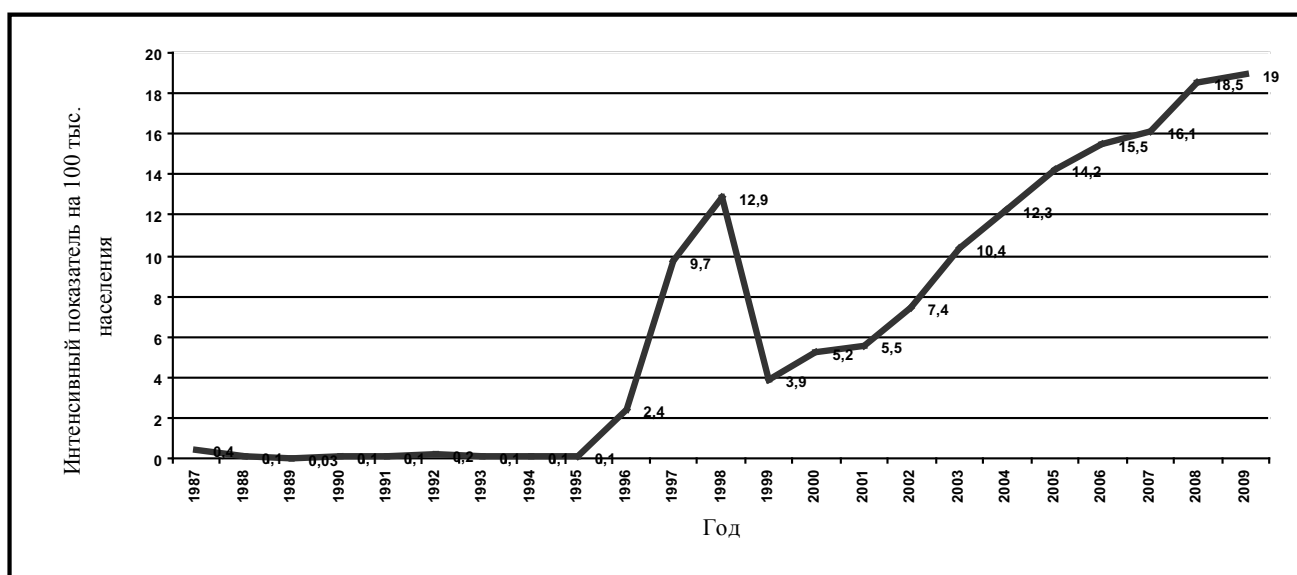


Рис.1. Показатели ежегодной заболеваемости ВИЧ-инфекцией в области за период с 1987 г. по 01. 10. 2009 г. (в интенсивных показателях на 100 тыс. населения)

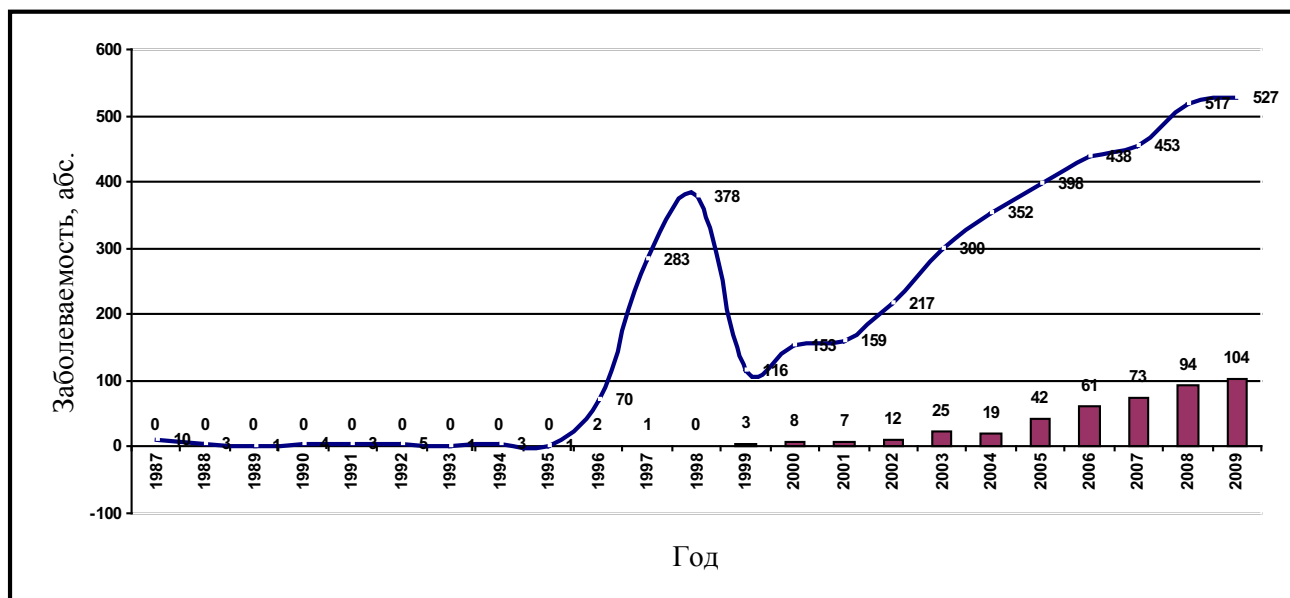


Рис. 2. Динамика ежегодной заболеваемости ВИЧ-инфекцией/ СПИДом в области за период с 1987 г. по 01.10.2009 г. (в абсолютных показателях)

Первые случаи ВИЧ-инфекции у граждан Украины выявлены в 1991 г. у лиц, находившихся длительное время за рубежом и инфицировавшихся половым гетеросексуальным путем. Период с 1987 по 1995 гг. характеризовался как предэпидемический, когда выявлялись единичные случаи ВИЧ-инфекции (31 случай), в основном среди иностранцев (23 случая). С 1996 г. область вовлечена в эпидемию ВИЧ/СПИД, начавшуюся в Украине с конца 1994-1995 гг. Рост заболеваемости

за 1996 г. более чем в 2 раза превысил предыдущий уровень (70 случаев, интенсивный показатель на 100 тыс. – 2,3) за счет вовлечения в эпидемический процесс потребителей инъекционных наркотиков (ПИН).

В последующие годы тенденция роста, наметившаяся с 1996 г., сохранилась. В 1997 г. официально зарегистрировано 283 случая, интенсивный показатель на 100 тыс. – 9,7; в 1998 г. – 378 случаев, интенсивный показатель – 12,9;

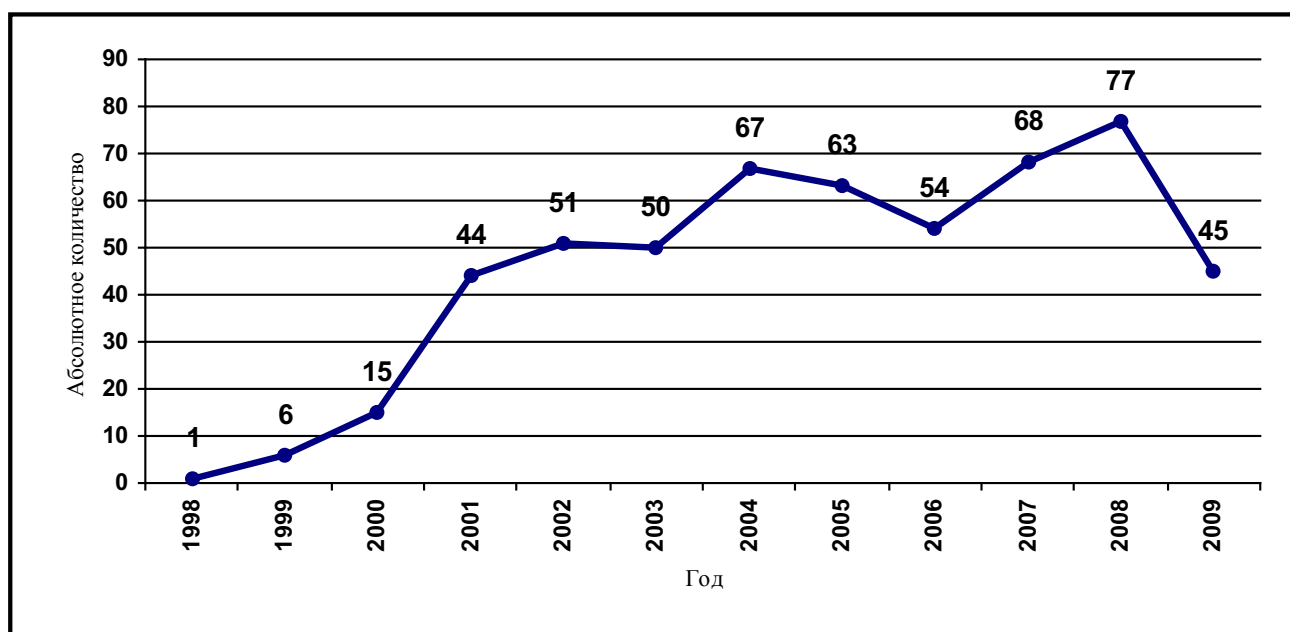


Рис. 3. Показатели ежегодной регистрации ВИЧ-инфекции среди беременных за период с 1998 г. по 01.10.2009 г. (в абсолютных показателях)

в 1999 г. (с введением добровольного тестирования на ВИЧ, регламентированного Законом Украины от 03.03.1998 г. № 155/98 – ВР) снижается уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 1999 г. до 116 случаев, интенсивный показатель – 3,9; начиная с 2000 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией растет – 153 случая – интенсивный показатель – 5,2; 2001 г. – 159 случаев – интенсивный показатель – 5,5. Ежегодные темпы прироста составляют от 4 до 38%. 2008 г. – официально зарегистрировано 517 случаев, интенсивный показатель – 18,5. Темпы прироста ВИЧ-инфекции в 2008 г. составили + 14,1%.

Интересным является момент сопоставления показателей серологического обследования населения и уровней заболеваемости среди населения области. В предэпидемический период (1987–1995 гг.), когда регистрировались единичные случаи заболеваний ВИЧ-инфекцией, показатели серологического обследования составляли от 6436,6 до 11140,6 на 100 тыс. населения, пик заболеваемости 1998 г. и последующий (с 2005 г.) ежегодный рост заболеваемости, превышающий «пик» 1998 г., происходит на фоне уменьшения показателей охвата обследованием населения в эти годы, которые колеблются от 4340,7 в 2005 г. до 5547,1 в 2008 г. Такая тенденция может свидетельствовать об активизации эпидемического процесса, причем в это же время происходит снижение удельного веса парентерального механизма заражения, обусловленного заболеваемостью среди лиц употребляющих наркотики.

Первые случаи диагноза СПИД зарегистрированы в 1996 г., интенсивный показатель на 100 тыс. – 0,07. Начиная с 1999 г. отмечается тенденция роста числа больных с терминальной стадией (СПИД), начиная с 2000 г. заболеваемость СПИД ежегодно растет. Ежегодные темпы прироста составили от +19,7 до +121,2. В 2008 году по сравнению с 2000 годом заболеваемость СПИДом возросла более чем в 10 раз (2000 г. – 8 случаев, инт. показатель – 0,3, 2008 г. – 94 случаев, инт. показатель – 3,4). Темпы прироста заболеваемости СПИД в 2008 г. составили + 28,8% (рис. 4).

Следует отметить, что среди заболевших СПИДом большая часть – лица, в анамнезе у которых внутривенное употребление наркотиков – 55,3%. В возрасте от 20 до 50 лет – 94,7%, причем подавляющее число среди них мужчины – 66,3%. Среди основные клинических проявлений СПИДа – туберкулезная патология, включая внелегочную локализацию, множественные бактериальные рецидивирующие инфекции, патология ЦНС, кандидозы.

Аналогичная ситуация отмечается и по смертности от СПИДа. Первый умерший зарегистрирован в 1996 г., начиная с 2000 г. количество умерших ежегодно увеличивается. И если сравнить смертность в 2000 г. с 2008 годом, то она увеличилась в 23 раза (2000 г. – 3 сл., инт. показатель – 0,1, 2008 г. – 70 сл., инт. показатель – 2,5). Ежегодные темпы прироста смертности составили

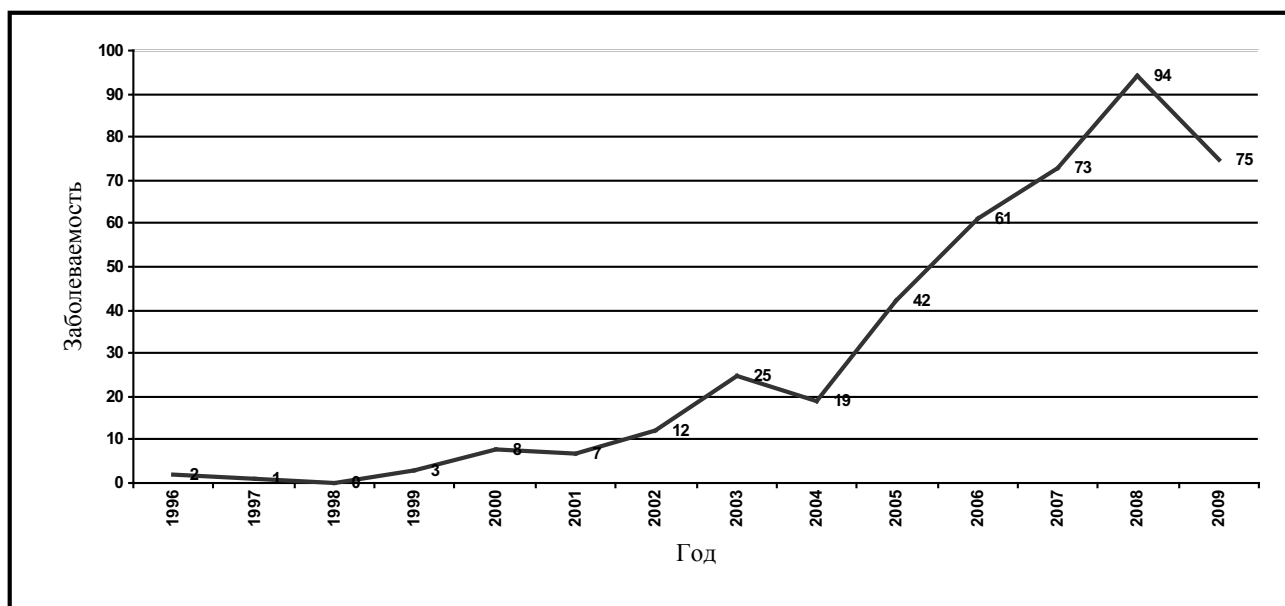


Рис. 4. Динамика ежегодной заболеваемости СПИДом в области за период с 1996 г. по 01.10.2009 г. (в абсолютных показателях)



Рис. 5. Динаміка щорічної смертності від СНІДу в області за період з 1996 г. по 01.10.2009 г. (в абсолютних показателях)

от +22% до +150%. Темпы прироста смертности в 2008 г. составили +22,8% (рис. 5).

В предэпидемический период (1987–1995 гг.), когда регистрировались единичные случаи заболеваний, ведущим путем передачи был гетеросексуальный, через незащищенные половые контакты. Начиная с эпидемического подъема заболеваемости (1996 г.), обусловленным проникновением ВИЧ в среду наркозависимых, ведущим путем заражения становится – парентеральный, пик которого достиг в 1997 г. – 82,7%. На сегодняшний момент основными путями заражения ВИЧ-инфекции в области являются парентеральный через внутривенное введение наркотиков (42,2%) и половой – через незащищенные гетеросексуальные связи (33,7%). Необходимо отметить, что удельный вес парентерального пути заражения заметно снижается с 1997 г. – 82,7% до 42,2% в 2008 г. Удельный вес гетеросексуального пути передачи возрастает от 15,1% в 1998 г. до 33,7% в 2008 г. Рост числа инфицированных половым путем свидетельствует о переходе ВИЧ-инфекции в социально адаптированные слои населения. Этот факт подтверждает увеличение количества ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста, что способствовало постепенному увеличению количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с 1 случая в 1996 г. до 91 ребенка в 2008 г. По состоянию на 01.01.2009 г. на учете состоит 178 детей, из которых у 45 диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден, у 8 детей установлена терминальная стадия ВИЧ-инфекции.

В структуре заболеваемости по гендерному признаку большая часть приходится на мужчин, которая в среднем составляет – 60,0%; на долю женщин – 40,0%. (рис. 6).

Анализ возрастной структуры среди ВИЧ-инфицированных свидетельствует, что подавляющее большинство из них составляют лица в возрасте 25-49 лет. Удельный вес этой возрастной группы составляет около 65,0%.

За 2008 г. в области официально зарегистрировано 517 ВИЧ-инфицированных граждан Украины, в т.ч. среди впервые зарегистрированных инфицированных в текущем году – 92 серопозитивных ребенка. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения составляет 18,5 (Украина – 40,8). В сравнении с аналогичным периодом прошлого года количество ВИЧ-инфи-

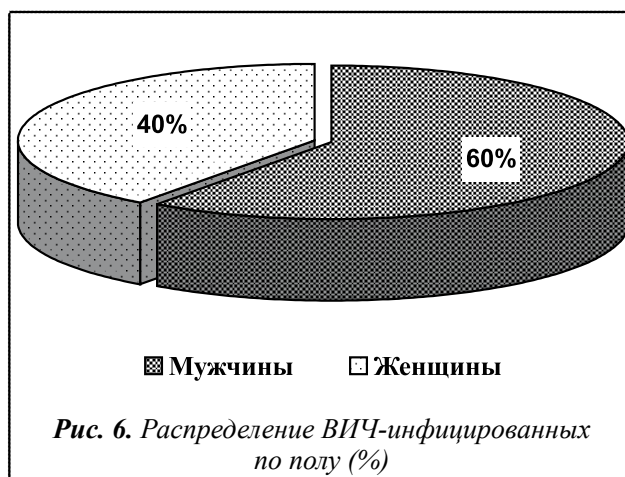


Рис. 6. Распределение ВИЧ-инфицированных по полу (%)

цированных увеличилось в 1,2 раза (2007 г. – 453 – показатель – 16,1).

Диагноз СПИД в 2008 году установлен 94 больным, показатель на 100 тыс. – 3,4 (Украина – 9,4). В сравнении с аналогичным периодом прошлого года количество больных СПИДом выросло в 1,3 раза (2007 г. – 73, показатель – 2,6).

В 2008 году умерло 70 больных СПИДом, показатель на 100 тыс. – 2,5 (Украина – 5,8). В сравнении с прошлым годом количество умерших выросло в 1,3 раза (2007 г. – 57 случаев, показатель – 2,0).

В целом показатели заболеваемости ВИЧ/СПИД и смертности от СПИДа в районах области превышают аналогичные показатели в г. Харькове в 1,5–1,8 раза.

За весь период эпидемиологического надзора с 1987 по 01.01.2009 г. в области официально зарегистрировано 3924 ВИЧ-инфицированных граждан Украины и 42 иностранца, показатель на 100 тыс. – 140,3 (Украина – 304,6). Больных СПИДом – 347, показатель – 12,4 (Украина – 57,8). Умерло больных СПИДом – 286 человек, показатель – 10,1 (Украина – 32,8).

Всего по состоянию на 01.01. 2009 г. под диспансерным наблюдением в области находится 1760 граждан Украины и 7 иностранцев, показатель на 100 тыс. – 62,9. (Украина – 198,6), в т.ч. 178 детей, из которых у 45 диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден; 53 больных СПИДом, показатель –



Рис. 7. Клиническая характеристика группы ВИЧ-позитивных пациентов, находящихся на диспансерном учете в зависимости от стадии заболевания (01.01. 2009 г.)

1,9 (Украина – 22,5), среди больных СПИДом – 8 детей. ВИЧ-инфекция регистрируется во всех административных территориях области. Наибольшая диспансерная группа – это пациенты с I и II стадией заболевания (рис 7.)

С 2005 года в Харьковской области осуществляется программа антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Состоянием на 01.10.2009 года антиретровирусную терапию получают 294 пациента с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, из которых 34 ребенка. Всего у 87 пациентов была отменена антиретровирусная терапия, из которых у 44,8% пациентов лечение отменили по причине низкой приверженности к терапии (рис 8.). В боль-

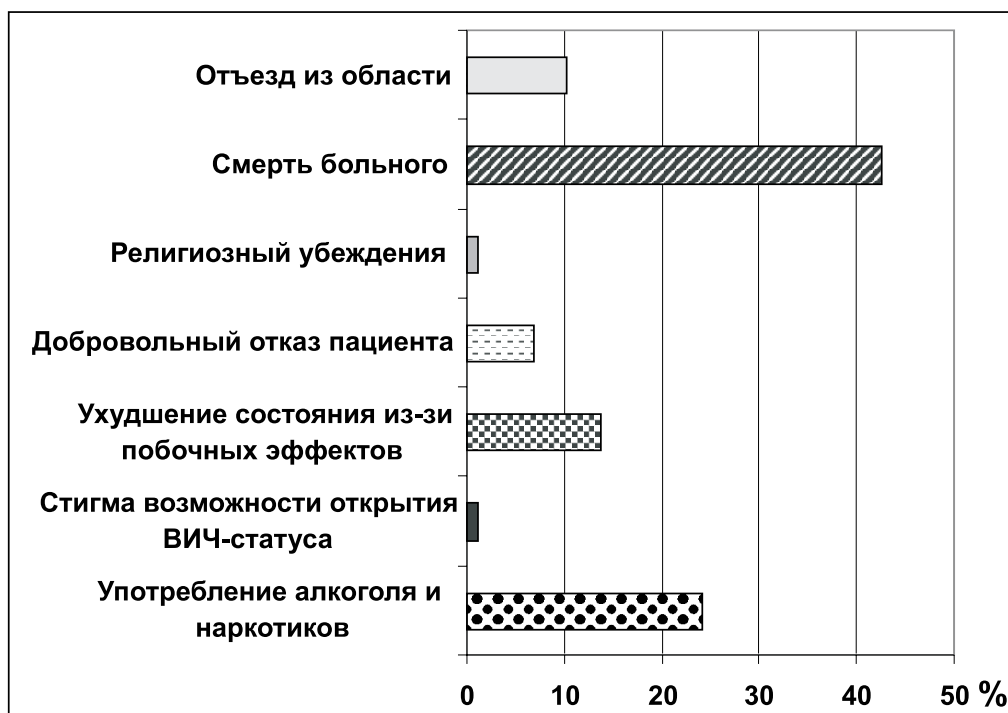


Рис. 8. Анализ причин отмены антиретровирусной терапии

шинстве случаев отмена антиретровирусной терапии приводила к быстрому прогрессированию заболевания.

При мониторинге пациентов получающих антиретровирусную терапию наблюдалась клиническая, иммунологическая и вирусологическая эффективность в течении 6-12 месячного катамнеза у 93% больных.

Таким образом, анализируя двадцатилетний период эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, можно отметить, что эпидемический процесс характеризуется высокой интенсивностью распространения заболевания в Харьковской области, что отражает общие закономерности эпидемического процесса в Украине. На фоне снижения объема серологических обследований отмечается рост регистрации ВИЧ-инфекции среди населения, увеличение количества новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией, рост количества больных СПИДом и умерших от СПИДа, что обусловлено активацией эпидемического процесса, а также выявления заболевания в «целевых» группах с высоким риском заболевания. Особое беспокойство связано с наблюдаемым вовлечением в эпидемический процесс женщин фертильного возраста и детей, увеличение удельного веса вертикального пути передачи, количества заразившихся гетеросексуальным путем, что является свидетельством выхода эпидемии в широкие слои населения.

Реальные масштабы эпидемии оценить тяжело по причине низкого выявления заболевания. Согласно результатам ряда европейских исследований около 18-80% ВИЧ-позитивных пациентов остаются недиагностированными, хотя они обращаются за медицинской помощью к различным специалистам по причине не связанной со СПИДом (Lanoy et al., 2007, Coenen T., al., 2008, Borghi et al., 2008, J Lundgren 2009). Такие пациенты являются наиболее опасными с точки зрения распространения заболевания (Smith et al., 2008, Adler et al., 2008, Gazzard B et al., 2008). Кроме того, опыт показывает, что в большинстве случаев диагностика ВИЧ-инфекции происходит, когда пациент обращается за медицинской помощью при прогрессировании заболевания (Khotenashvili L., et al., 2008, Hamers F.F. et al., 2008).

Поэтому эффективным шагом в противодействии эпидемии является разработка системы лабораторного мониторинга направленного на раннюю диагностику ВИЧ-инфекции. Под ранней диагностикой принято считать факт установления диагноза ВИЧ-инфекции при CD4+ клеточном статусе 350 клт/мкл (Lazarus J.V. 2008., Lundgren J. 2009, Резолюция конференции, 2-nd HIV in Europe Conference, Стокгольм, 2009)

Данная проблема была решена в США введением нового протокола обследования на ВИЧ-инфекцию (2007), однако данный подход не может быть осуществим в странах Европы по этическим и экономическим соображениям (Резолюция конференции, 1-st HIV in Europe Conference, Стокгольм, 2007), поэтому было принято решение о разработке европейских рекомендации для ранней диагностики ВИЧ-инфекции.

Единственным шансом для данных пациентов является антиретровирусная терапия, эффективность которой, не вызывает сомнений. С 2005 года в Украине проводится Антиретровирусная терапия, однако по причине ограниченных финансовых ресурсов охват ВИЧ-позитивных пациентов остается недостаточным. Кроме того, результаты терапии зависят от многих факторов, одним из которых является стадия заболевания, а также приверженность терапии, развитие побочных эффектов и многое другое. Поэтому в Украине и во многих странах Восточной Европы, по сравнению с Западной Европой, сохраняется высокие показатели заболеваемости и смертности от СПИДа (Mocroft A., et al. (EuroSIDA group) 2008., P. Smith 2008, Sterne et al. 2009).

Поэтому в Европе и в том числе Украине остро стоит вопрос о пересмотре нормативной базы протоколов и рекомендаций, касающихся обследования и мониторинга больных ВИЧ-инфекцией, направленного на раннюю диагностику заболевания, с целью эффективного клинико-иммунологического и вирусологического мониторинга и раннего назначения антиретровирусной терапии (Weber et al. 2005, Sullivan et al. 2005, Delpierre et al. 2007). Такой подход позволяет существенно увеличить длительность жизни и сохранить пациента социально активным для общества (Lazarus J.V., et al., 2007., Adler A., et al. 2009, Mocroft et al, 2009).

**20 РОКІВ ЕПІДЕМІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ
В УКРАЇНІ (ДОСВІД
ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ)****О.П. Черкасов, В.М. Козько,
Л.М. Єськова, О.І. Задорожна,
М.І. Краснов, Е.В. Югай**

Резюме. В статті наведені результати роботи по виявленню ВІЛ-інфікованих в Харківській області за останні 20 років. Обговорюються найбільш ефективні заходи протидії епідемії ВІЛ в Україні

Ключові слова ВІЛ-інфекція, епідеміологія.

**20 YEARS SINCE START OF EPIDEMIC
HIV-INFECTION (KHARKOV REGION
EXPERIENCE)****A.P. Cherkasov, V.N. Kozko,
L.N. Eskova, E.I. Zadorozhnaya, M.I.
Krasnov, E.V. Yugai**

Resume. Paper brings up the results on the HIV-infected exposure progress during 20 years. The most effective countermeasures against HIV epidemic in Ukraine are discussed.

Keywords: HIV-infection, epidemiologic.

Новини медицини**Названы продукты, способные уменьшить вероятность
появления злокачественных опухолей**

Исследователи назвали продукты, способные уменьшить вероятность появления злокачественных опухолей. Среди них – шоколад и красное вино. Список напитков и продуктов питания, способных служить профилактическими средствами против рака, озвучил Вильям Ли, глава Argiogenesis Foundation – некоммерческой организации, занятой поиском лекарств против злокачественных опухолей. Основной акцент в работе Argiogenesis Foundation, правда, обычно делается на препараты, способные остановить рост сосудов внутри опухоли. Но продукты из озвученного списка относятся именно к профилактическим средствам.

Озвучим список того, что Вильям Ли назвал на лекции TED Talks в качестве потенциальных средств для профилактики онкологических заболеваний. Из растений это красный виноград, малина, соя, томаты и петрушка. Из напитков – каберне. Из сладостей – шоколад. Вино, по всей видимости, в некоторых разумных пределах, хотя таковые и не были озвучены Ли (равно как и не был упомянут кофе). Наиболее интересен вопрос – каким образом проверяются «противораковые» свойства продуктов. Медикам известны десятки видов злокачественных опухолей, каждый случай болезни едва ли не уникален. На первый взгляд, найти какие-то закономерности сложно. Скажем, известно, что рак предстательной железы встречается реже у японцев, чем у афроамериканцев, живущих на территории США, но почему? Из-за употребления в пищу морепродуктов или просто из-за национальных генетических особенностей? Имея очень большую (в несколько десятков тысяч человек) выборку с подробным описанием стиля жизни, диеты и медицинской истории, можно попытаться увязать вместе все факты – от уровня дохода до курения и питания. Такие исследования уже проводились. В работе медиков, которая была опубликована в 2009 году, было установлено, что вегетарианцы несколько реже мясоедов болеют раком желудка, но зато больше рискуют получить рак шейки матки. Сам Ли ссылается на исследование Гарвардской медицинской школы (одно из подразделений Гарвардского университета). Медики из США обнаружили, что мужчины потребляющие в пищу томаты, примерно на 40% реже заболевают раком предстательной железы. В ряде случаев проверить влияние конкретного продукта не так просто. Тогда применяются либо исследования на животных, либо и вовсе проверка не самого продукта, а того вещества, которое содержится в нем в большом количестве и которое, как подозревают ученые, способно подавлять развитие опухолевых клеток. Говоря о том, что параллельно с профилактикой рака овощная диета способна существенно сократить объем излишних жировых отложений, Ли подчеркнул, что исследование проводилось на генетически модифицированных мышах, которые были предрасположены к ожирению. На людей результаты исследований, проведенных на животных или *in vitro* на клеточной культуре, следует переносить осторожно. Сам Ли, впрочем, оптимистично заметил, что со временем, возможно, удастся подобрать такую комбинацию продуктов, которая по своей эффективности окажется сопоставимой с химиотерапией, но пока говорить о возможности отказаться от лекарств на практике не возможно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА МИКОПЛАЗМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, А.Е. Нагорный

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины»,
ГУ «Институт урологии АМН Украины»

Резюме. В статье представлены современные данные о распространенности и роли патогенных микоплазм мочеполовой системы в возникновении венерической формы болезни Рейтера. Представлен случай возникновения уретроокулосиновиального синдрома при инфицировании *Mycoplasma genitalium*.

Ключевые слова: болезнь Рейтера, *Mycoplasma genitalium*, инфекции, передающиеся половым путем.

ВСТУПЛЕНИЕ

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что развитию венерической формы болезни Рейтера (БР) предшествует урогенитальная инфекция [1]. При этом роль *C.trachomatis* как основного этиологического фактора при БР не вызывает сомнений.

В последние годы в качестве инфекционных агентов, вызывающих болезнь Рейтера, стали рассматривать генитальные микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*). Урогенитальные микоплазмы широко распространены и часто являются причиной или ассоциируют с различными воспалительными заболеваниями мочеполовой системы [3,14]. Микоплазмы обнаруживают в половых органах и синовиальной жидкости больных БР и их половых партнеров [7,9].

Вместе с тем, ряд авторов отрицают возможность микоплазменной природы БР (Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., 1993; Calin A., Taugog J.D., 1998) [1,16]. Указанные авторы аргументируют это тем, что «микоплазмы обладают «слабыми» антигенными свойствами (так как не имеют клеточной стенки) и вряд ли могут запустить иммунопатологический процесс в организме; микоплазмы не играют прямой роли в развитии реактивных артритов, а являются лишь часто выявляемым сопутствующим микроорганизмом при инфекционных артритах, вызванных хламидийной инфекцией».

Чаще всего микоплазмы диагностируют у больных с ревматоидным артритом. При этом

заболевании различные виды микоплазм обнаруживают с частотой от 7 до 88 % [13].

Hoffman R.W. и соавт. [11] при обследовании 84 больных с различными заболеваниями суставов ни в одном случае не обнаружили ДНК *M.hominis* и *M.fermentans* в синовиальной жидкости. При этом антитела к микоплазмам были обнаружены в среднем у 63 % больных. Авторы делают вывод об отсутствии связи между воспалительными заболеваниями суставов и присутствием микоплазм.

Что касается *Ureaplasma urealyticum*, то у роли данного возбудителя в развитии реактивных артритов и уретроокулосиновиального синдрома больше сторонников, нежели противников. Из всех видов микоплазм, ассоциированных с урогенитальной патологией, *Ur.urealyticum* обладает наибольшим патологическим потенциалом [4]. Horowitz S. и соавт. в 1994 году [12] при обследовании урогенитального тракта и синовиальной жидкости 31 больного БР в 74 % случаев обнаружили *Ur.urealyticum* и у 11 % *C. trachomatis*. При этом была отмечена способность клонов мононуклеарных клеток синовиальной жидкости и периферической крови к пролиферации в ответ на стимуляцию антигенами уреаплазм. Авторы делают заключение о возможной роли *Ur.urealyticum* в развитии болезни Рейтера.

Проводились эксперименты по индукции микоплазменных артритов на лабораторных животных. Colle B.C. и соавт. [6] получили экспериментальный уреаплазменный артрит, сочетающийся с конъюнктивитом и уретритом. Экспериментальное моделирование показало, что уреаплазмы могут быть причиной хронического

артрита, способного персистировать в течение нескольких месяцев или лет. Патологический процесс при этом имеет склонность к спонтанным ремиссиям.

Этиологическая роль *Mycoplasma genitalium* в развитии реактивных артритов на сегодняшний день является недоказанной. Выявление *M. genitalium* из суставной жидкости является достаточно редким фактом и не согласуется с относительно высокой частотой их обнаружения в мочеполовой системе [2,5,12].

Существуют лишь единичные сообщения об обнаружении *M. genitalium* при урогенных реактивных артритах [15]. Ненгу С.Н. и соавт. [10] провели ПЦР исследование синовиальной ткани на урогенитальные инфекции у больных с артритами височно-нижнечелюстного сустава. При этом *C. trachomatis* была обнаружена в 42 %, *M. fermentans/orale* в 23 %, *M. genitalium* в 35 %. На основании обнаружения двух возбудителей ИППП, авторы делают предположение о том, что данный артрит является следствием урогенитальной инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Приводим описание случая:

Больной П., 1976 г.р. поступил на стационарное лечение в отделение инфекций, передающихся половым путем Института дерматологии и венерологии АМН Украины.

Жалобы при поступлении – боли, ограничение активных и пассивных движений, выраженный отек в области левого коленного и левого голеностопного суставов (передвигается с помощью костылей), повышение температуры тела до 39°C, периодический дискомфорт в уретре при мочеиспускании, высыпания на glans penis, гиперемия конъюнктивы обоих век. Болен в течение 1 месяца.

St.pr.objectivus: Состояние средней тяжести. Легкие – дыхание везикулярное. Сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, диурез в норме. Частота сердечных сокращений – 88 уд в мин., артериальное давление 120/70 мм. рт. ст.

Status localis: Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски. Отмечается сглаженность контуров, резкое ограничение при проведении активных и пассивных движений, боль при пальпации левого коленного и левого голеностопного суставов, ахиллова сухожилия слева, мышечные контрактуры левого коленного сустава 160°. На glans penis отмечаются ярко-красные

эрозивные высыпания с четко ограниченными краями. Конъюнктивы век обоих глаз застойно гиперемированы. Губки уретры гиперемированы, свободных выделений нет.

Анамнез. Болен около 1 месяца, когда впервые без определенной причины появились боли и умеренный отек в левом коленном суставе. Через 1 неделю после начала заболевания обратился на прием к «мануальному терапевту», который в течение 5 часов «разрабатывал» сустав. К вечеру того же дня повысилась температура тела до 39°C, резко увеличилась отечность коленного сустава и всей нижней конечности. Ургентно обратился в травмапункт, где была проведена пункция коленного сустава и откачено 150,0 мл жидкости. Повторная пункция – 20,0 мл. Исследований синовиальной жидкости не проводилось. В это же время присоединяются жалобы со стороны конъюнктивы век и высыпания на glans penis. Очерченных жалоб со стороны мочеполовой системы в дебюте заболевания не отмечает. Амбулаторно получал неогемодез, реополиглюкин, целебрекс, диклоберл. 01.04.03 переведен на стационарное лечение в отделение венерологии Института дерматологии и венерологии АМН Украины.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Эхокардиоскопия, УЗИ внутренних органов – без патологии.

При обследовании урогенитального тракта обнаружены *Mycoplasma genitalium* методом ПЦР и *Trichomonas vaginalis* (питательная среда фирмы Empryean Diagnostics, США). *C. trachomatis* (ПЦР из мочеиспускательного канала и конъюнктивы, ИФА), *Ur.urealyticum* (ПЦР), *M. hominis* (ПЦР), *N.gonorrhoeae* (посев) – не обнаружены, микроскопия отделяемого мочеиспускательного канала – лейкоциты на все поле зрения. РВ, ВИЧ – отрицательные. Антитела к *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* в диагностическом титре не обнаружены.

При обследовании супруги также обнаружены *M. genitalium* и *T.vaginalis*.

Клинический анализ крови при поступлении: Hb-130 г/л, эр – $4,1 \cdot 10^{12}/л$, ц.п. – 0,95, лейкоц – $6,5 \cdot 10^9/л$, пал. – 3%, сегм – 68%, эоз – 2%, лимф – 16%, мон – 11%, СОЭ – 60 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 62,4 г/л, Билирубин прямой – 3,27 мкмоль/л, Билирубин общий – 12,7 мкмоль/л, АЛТ – 0,257 ммоль/л, АСТ – 0,301 ммоль/л, глюкоза – 6,5 ммоль/л., С – реактивный протеин – отрицательный, ревматоидный фактор (трехкратно) – не обнаружен.

Исследование на LE-клетки (метод Харгресса–Циммера, трехкратно) – не обнаружены. Антитела к нативной, денатурированной и формализованной ДНК (4–кратно) – не обнаружены.

Рентгенография: левого коленного сустава – левосторонний гонит. Пояснично-крестцового отдела позвоночника – начальные признаки левостороннего сакроилеита. Органов грудной клетки – без патологии.

От лечебно–диагностической пункции коленного сустава больной отказался.

Диагноз: «Болезнь Рейтера (острый олигоартрит левого коленного и левого голеностопного суставов, острый левосторонний сакроилеит; мышечная контрактура левого коленного сустава, торпидный уретрит микоплазменно-трихомонадной этиологии; острый циркулярный баланит; подострый двусторонний конъюнктивит), острое течение, активность III».

Лечение: Метронидазол в/в + пер ос 10 дней, Орнидазол 5 дней, Офлакссин в/в капельно 6,0; пульстерапия Солу-Медролом (1000, 500, 250 мг в сутки, через 2 дня 500, 250 мг в/в в сутки), Медрол 2942 мг, Реополиглюкин, Ровамицин в/в + пер ос 90 млн. ЕД, Юнидокс Солютаб 5,0; плазмафарез, фонофорез гидрокортизона на область суставов, лазероманнитотерапия, легкий массаж мягких тканей.

При динамическом наблюдении в течение 3 месяцев после окончания лечения состояние

больного хорошее, передвигается самостоятельно, мышечная контрактура разрешилась полностью, повышения температуры тела не отмечается, явления баланита и конъюнктивита полностью разрешились. Клин. ан. крови: Hb – 132 г/л, эр – $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, ц.п. – 0,9, лейкоц – $5,2 \cdot 10^9$ /л, пал. – 1%, сегм – 69%, эоз – 3%, лимф – 23%, мон – 4%, СОЭ – 7 мм/ч.

При контрольных исследованиях *Mycoplasma genitalium* (ПЦР) – не обнаружена, посев на *Trichomonas vaginalis* – отрицательный, при микроскопии отделяемого мочеиспускательного канала – лейкоциты 1-2 в поле зрения.

ВЫВОДЫ

Описанный случай демонстрирует триггерную роль *Mycoplasma genitalium* в развитии болезни Рейтера. Данное описание было бы более полным при исследовании на ИППП синовиальной жидкости, однако, пациент от данной процедуры отказался. Однако, как описано выше, в данном случае были исключены все вероятные этиологические агенты БР и другие ревматические заболевания. Раннее применение комплекса антибактериальных и противовоспалительных препаратов позволило предотвратить переход болезни в хроническую форму и санировать организм больного от урогенитальных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И. Болезнь Рейтера. – Челябинск.: Вариант-книга, 1993. – 240 с.
2. Козлюк В.А., Козлюк А.С., Озерянский Г.В. Роль микоплазм, гарднерелл и их ассоциации в генезе НХНГУ у мужчин // ИППП. – 2002. – № 3. – С. 15–20.
3. Мавров И.И. Половые болезни: энцикл. справочник. – К.: Укр. энцикл.; М.: АСТ-пресс, 1994. – 480 с.
4. Хадсон М.М.Т., Талбот М.Д. *Ureaplasma urealyticum* // ИППП. – 1998. – № 1. – С.10–13.
5. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A., et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 765–766.
6. Colle B.C., Casselle Y.H. Experimental arthritis // Arch. Rheum. – 1979. – Vol. 12. – P. 22.
7. Erlacher L., Wintersberger W., Menschik M. et al. Reactive arthritis: urogenital swab culture is the only useful diagnostic method for the detection of the arthritogenic infection in extra-articular asymptomatic patients with undifferentiated oligoarthritis // Br. J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 34. – P. 838–842.
8. Franz A., Webster A.D.B., Furr P.M., Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 661–668.
9. Gilroy C.B., Keat A., Taylor-Robinson D. The prevalence of *Mycoplasma fermentans* in patients with inflammatory arthritides // Rheumatol. – 2001. – Vol. 40(12). – P. 1355–1358.
10. Henry C.H., Hughes C.V., Gerard H.C. et al. Reactive arthritis: preliminary microbiologic analysis of the human temporomandibular joint // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2000. – Vol. 58(10). – P. 1137–1142.
11. Hoffman R.W., O'Sullivan F.X., Schafermeyer K.R. et al. *Mycoplasma* infection and rheumatoid arthritis // Arth. Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 1219–1228.
12. Horowitz S., Horowitz J., Taylor-Robinson D., Sukenik S. et al. *Ureaplasma urealyticum* in Reiter's syndrome // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21. – № 5. – P. 877–882.

13. Johnson S., Sidebottom D., Bruckner F., Collins D. Identification of *Mycoplasma fermentans* in Synovial Fluid Samples from Arthritis Patients with Inflammatory Disease // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 90-93.

14. Razin S., Yögev D., Naot Y. Molecular Biology and Pathogenicity of *Mycoplasmas* // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 62. – P. 1094-1156.

15. Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Horowitz S., Horowitz J. *Mycoplasma genitalium* in the joints of two patients with arthritis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 13. – P. 1066-1069.

16. The spondylarthritidis / Ed. Calin A., Taurog J.D. UK.: Oxford University Press, 1998. 353 p.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ РЕЙТЕРА МИКОПЛАЗМОВОЇ ЕТИОЛОГІЇ

**Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко,
О.Є. Нагорний**

Резюме. У статті представлені сучасні дані про поширеність та роль різних видів патогенних микоплазм сечостатевого тракту в виникненні венеричної форми хвороби Рейтера. Представлено случай виникнення уретроокулосіновіального синдрому при інфікуванні *Mycoplasma genitalium*.

Ключові слова: хвороба Рейтера, *Mycoplasma genitalium*, інфекції, що передаються статевим шляхом.

CLINICAL CASE OF REITER'S DISEASE WITH MYCOPLASMAL ETIOLOGY

**G.I. Mavrov, G.M. Bondarenko,
A.E. Nagorniy**

Resume. In the article the data about modern abundances and role of different types of urogenital *Mycoplasmas* in evolution of venereal form of Reiter's disease are submitted. The case from practice of originating of urethro-oculo-synovial syndrome caused *Mycoplasma genitalium* infection is submitted.

Keywords: Reiter's disease, *Mycoplasma genitalium*, sexually transmitted diseases.

Новини медицини

Новый антисептик

Уникальное химическое вещество, которое после нанесения на мебель или одежду уничтожает на низ микробы и вирусы, создали японские ученые города Хиросима.

На этот антисептик возлагаются большие надежды, связанные с повышением эффективности борьбы с распространением некоторых заболеваний, в частности новым гриппом, сообщило NEWSru.

В состав дезинфицирующего вещества входят соли аммония, которые разводят водой или этанолом, то есть простым спиртом. Опыты показали, что частички антисептика крепко фиксируются на поверхности и действуют в течении полугода.

Все аналогичные средства, которые используются в мире в настоящее время, после высыхания теряют антибактериальную силу.

Изобретатель химического вещества, профессор Хироки Никава в интервью телеканалу NHK заявил, что в продажу новое средство для дезинфекции поступит в ближайшее время.

«В школах проводятся масштабные санитарные обработки помещений и мебели, но это не останавливает распространение инфекций и, в том числе, нового гриппа, – сказал он, – Я считаю, что теперь мы сможем решить эту проблему».

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(Составлены в соответствии с «Едиными требованиями» к рукописям, разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, которые предъявляются к биомедицинским журналам)

*Утверждены Ученым Советом
Института дерматологии и венерологии АМН Украины
от 18.05.2006 г., протокол № 3*

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Дерматология и венерология», зарегистрированной (свидетельство о регистрации серия КВ № 3912 от 27.12.1999 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением Института дерматологии и венерологии АМН Украины, и Автором или Авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Формат и структура статей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предъявляемыми к биомедицинским журналам» (Intern.committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы, соответствующие его профилю. Множественные и дублирующие публикации — это публикации статей, материалы которых во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых были опубликованы ранее или описаны в статьях, опубликованных в других печатных или электронных средствах информации. Предоставляя статью, автор должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той

же или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В этом случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Автор передает, а Редакция принимает авторский оригинал. Рукопись может быть написана на украинском или русском языке, сопровождаться 6–8 ключевыми словами и резюме (150–200 слов), которое излагается на трех языках (украинском, русском и английском). В резюме необходимо четко обозначить цель, объект и методы исследования, результаты и выводы. Подписанная автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции (см. ниже) заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении. Авторский оригинал предоставляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами) в конверте из плотной бумаги. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант статьи на не использованном ранее диске или дискете. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названий статьи.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи Автора в журнале «Дерматология и венерология», а также/или размещение его текста в сети Интернет.

Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий договора, является:

1. Осуществление Автором передачи авторского материала и сопроводительных документов Редакции лично по каналам почтовой связи.

2. Доработка Автором материала по предложению Редакции и/или рецензента и передача Редакции доработанного материала.

3. Визирование Автором материала / пробного оттиска / после завершения редакционно-издательской подготовки с учетом графика подготовки. Задержка Автором пробного оттиска дает Редакции право выпустить произведение в свет без авторской корректуры или отсрочить опубликование рукописи.

Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления о внесенных изменениях в Журнале (в Правилах для авторов Журнала), а также на сайте Издательства.

ФОРМАТ И СТРУКТУРА СТАТЕЙ

Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указывается полное название учреждения и города.

Резюме (до 400 знаков) помещают перед текстом статьи. Оно не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Ключевые слова: от 3 до 10 слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Они помещаются под резюме с подзаголовком «Ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Далее — введение, изложение основного материала, заключение, литература, resume и keywords (англ.). Для оригинальных исследований — вве-

дение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, resume и keywords (англ.)

На отдельных страницах представляются таблицы и рисунки с подписями к ним.

В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на украинском и английском языках), поля — не менее 25 мм. Страницы нумеруются последовательно, начиная с титульной. Объем статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, — содержащий не более 40 знаков (считая буквы и промежутки), для помещения вверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

Иллюстрации и таблицы. Количество рисунков не должно превышать 5. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге. Иллюстративные и фотоматериалы присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи. В подписях под рисунками должны быть объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на черно-белую печать или уровнями серого в точечных форматах tif (300–600 dpi), bmp, или в векторных форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитываются размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание

цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1-2003. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. Сокращения для обозначения тома — Т, для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Для монографий: если количество авторов не превышает четырех, то в описании печатается фамилия, инициалы первого автора, затем название книги, косая черта и перечисляются все четыре автора. Область выходных данных отделяется символами — точка и тире. Например: Оден М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему?: Пер. с англ. / М. Оден: Пер. с англ. И. Назарова; Ред. В. Маслова. — М.: Междунар. шк. традиц. акушерства, 2006. — 188 с. Если количество авторов превышает четырех, то приводится название книги, затем ставится косая черта и фамилии первых трех авторов. Далее выходные данные, отделяемые точкой и тире. Например: Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Айламазян Э. К., Потин В. В., Тарасова М. А. и др.; Ред. Э. К. Айламазян. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.

Для статей из журналов и сборников работ: если количество авторов не превышает четырех, то печатается первый автор, полное название статьи (или главы), косая черта, все четыре автора, две косые черты, стандартное сокращенное или полное название журнала, год, том, номер выпуска, первая и последняя страницы статьи в источнике. Например: Кирющенко А. П. Поликистозные яичники / Кирющенко А. П., Совчи М. Г. // Акушерство и гинекология. — 1994. — № 1. — С. 11–14.

Если количество авторов более четырех, то печатается полное название статьи (или главы), косая черта, первые три автора и др., две косые черты, стандартное сокращенное или полное название журнала, год, том, номер выпуска,

первая и последняя страницы. Например: Гигантская миома матки, осложненная илеофemorальным тромбозом и тромбоэмболией легочной артерии / Тихомирова Н. И., Майорова О. В., Валетова В. В. [и др.] // Акуш. и гин. — 2006. — № 3. — С. 53–55.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с его комментариями возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного ее варианта. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка). При предоставлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за решение своих финансовых и других конфликтных ситуаций, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКИЕ ОРИГИНАЛЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экз. Журнала с опубликованной рукописью. Иногородным Авторам авторский оригинал Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского оригинала Журнала.

Адрес редакции:

61057, г. Харьков, ул. Чернышевского, 7/9.

E-mail: Uniidiv@vlink.kharkov.ua

Сделать пометку: для Маврова Г. И.

Факс: (057) 706-32-03, тел.: (057) 706-32-00.

ДЛЯ НОТАТОК