

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»,
№ 2 (48), 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

О.П. Білозор

НОВА СУБПОПУЛЯЦІЯ ЕФЕКТОРНИХ ХЕЛПЕРНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ (ТН22) І ЇХ УЧАСТЬ
У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ 7

С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова

КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ 11

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Г.І. Мавров, О.Є. Нагорний, Н.В. Кочетова

АНАЛІЗ СЕКСУАЛЬНИХ МЕРЕЖ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ –
НОВИЙ НАПРЯМОК ДОСЛІДЖЕНЬ І ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ 18

І.Ю. Белік

ШКІРНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК. ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ 30

В.В. Савенкова, Е.М. Солошенко, Т.П. Ярмач

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУВ УМОВНО-ЗДОРОВИХ МЕШКАНЦІВ
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ
І ХРОНІЧНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК 36

В.М. Савво, Л.П. Кисельова, В.В. Кутова

ШКІРНО-ВАСКУЛЯРНИЙ СИНДРОМ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ 43

Г.І. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинів, О.Є. Нагорний

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕНЬ ШКІРИ, ЩО ВИКЛИКАНІ
ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ 49

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНІ ДЕРМАТОЗИ 62

Л.Д. Калюжна, О.М. Зінчук, І.М. Бондаренко

ОБМЕЖЕНА СКЛЕРОДЕРМІЯ ТА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ 69

Т.В. Проценко, А.О. Мантула

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ
НА ТЛІ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ 73

Л.А. Болотна, Ю.В. Качук

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З УРАХУВАННЯМ
МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ 78

Г.М. Бондаренко, І.Н. Нікітенко, Н.В. Кочетова, С.В. Тесленко

ЛІКУВАННЯ УРЕТРАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЯМИ,
ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ 84

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник

НЕОБХІДНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇД-ІНДУКОВАНОГО
ОСТЕОПОРОЗА. ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ 89

Т.В. Проценко

УСТЕКІНУМАБ (СТЕЛАРА): НОВІ МОЖЛИВОСТІ ІМУНОБІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПСОРИАЗУ 93

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ 97

К

Д

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

А.П. Белозоров

НОВАЯ СУБПОПУЛЯЦИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ ХЕЛПЕРНЫХ Т-ЛИМФО-ЦИТОВ (TH22) И ЕЕ УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ. 7

С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ. 11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Н.В. Кочетова

АНАЛИЗ СЕКСУАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ 18

И.Е. Белик

КОЖНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА. ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ 30

В.В. Савенкова, Э.Н. Солошенко, Т.П. Ярмук

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У УСЛОВНО-ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ И БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ 36

В.М. Савво, Л.П. Киселева, В.В. Кутовая

КОЖНО-ВАСКУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА И СЕМЕЙНОГО ВРАЧА 43

Г.И. Мавров, Ю.В. Щербак, Г.П. Чиннов, А.Е. Нагорный

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 49

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ 62

Л.Д. Калюжная, А.Н. Зинчук, И.Н. Бондаренко

ОГРАНИЧЕННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ И ЛАЙМ-БОРЕЛИОЗ. 69

Т.В. Проценко, А.А. Мантула

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ НА ФОНЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ 73

Л.А. Болотная, Ю.В. Качук

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С УЧЕТОМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ 78

Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко, Н.В. Кочетова, С.В. Тесленко

ЛЕЧЕНИЕ УРЕТРАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ. 84

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ 89

Т.В. Проценко

УСТЕКИНУМАБ (СТЕЛАРА): НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА 93

ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 97

П

С

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 посылкой заказ по адресу:

ООО «Обериг»

61166, г. Харьков, а/я 4254

CONTENTS

RESEARCH VIEW

A.P. Belozorov

NEW SUBSET OF EFFECTOR HELPER T-LYMPHOCYTES (TH22) AND THEIR PARTICIPATION
IN PATHOGENESIS OF SKIN DISEASES 7

S.G. Tkachenko, V.B. Kondrashova

CARDIOVASCULAR RISK OF PSORIASIS PATIENTS 11

ORIGINAL RESEARCHES

G.I. Mavrov, A.E. Nagorny, N.V. Kochetova

THE ANALYSIS OF SEXUAL NETWORKS AT THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS –
THE NEW DIRECTION OF RESEARCHES AND PRACTICAL ACTIVITIES 18

I.U. Byelik

CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS. BASE OF TREATMENT 30

V.V. Savenkova, E.N. Soloshenko, T.P. Yarmak

COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNE HOMEOSTASIS AT CONDITIONALLY HEALTHY
INHABITANTS OF THE KHARKOV AREA AND PATIENTS WITH LIMITED SCLERODERMA
AND CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS 36

V.M. Savvo, L.P. Kyselyova, V.V. Kutovaya

SKIN-VASCULAR SYNDROME IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASE 43

G.I. Mavrov, I.V. Shcherbakova, G.P. Chinov, A.E. Nagorny

THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS OF SKIN LESIONS, INDUCED BY HUMAN
PAPILLOMA VIRUS. 49

CLINICAL OBSERVATIONS

E.M. Soloshenko, N.V. Zhukova

LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH SPREAD DERMATOSES 62

L.D. Kaluzhna, A.N. Zinchuk, I.N. Bondarenko

CIRCUMSCRIBED SCLERODERMA AND LYME-BORRELIOSIS. 69

T.V. Protsenko, A.A. Mantula

CHARACTERISTICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF ALLERGIC DERMATOSIS AGAINST
THE BACKGROUND OF VIRAL HEPATITIS 73

L.A. Bolotna, Yu.V. Kachuk

INTEGRATED TREATMENT PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WITH REGARD METABOLIC
DISORDERS 78

G.M. Bondarenko, I.N. Nikitenko, N.V. Kochetova, S.V. Teslenko

TREATMENT OF THE URETHRAL SYNDROME AT PATIENTS WITH STI 84

CASES FROM PRACTICE

J.F. Kutasevich, I.O. Oliinyk

NECESSITY OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF GLUCOCORTIKOSTEROID-INDUCED
OSTEOPOROSIS. THE CASE FROM PRACTICE 89

T.V. Protsenko

USTEKINUMAB (STELARA): A NEW POSSIBILITY OF IMMUNOBIOLOGIC THERAPY
OF PSORIASIS 93

DEMANDS TO AUTHORS

STANDARDS FOR AUTHORS 97

НОВАЯ СУБПОПУЛЯЦИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ ХЕЛПЕРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ (Th22) И ЕЕ УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

А.П. Белозоров

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

Резюме. Охарактеризована новая субпопуляция CD4+ Т-хелперов 22 (Th22), образующих Ил-22, но не Ил-17. Приведены данные об участии Th22 в защите от инфекции, а также об их возможной роли в патогенезе псориаза и атопического дерматита. Отмечено стимулирующее действие Ил-22 на процессы регенерации, защиты от инфекции и повреждения в эпителиальных клетках.

Ключевые слова: Th22, Th17, Ил-22, псориаз, атопический дерматит.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет концепция о различных субпопуляциях хелперных Т-лимфоцитов, отличающихся спектром образуемых цитокинов, была дополнена новыми типами клеток. К описанным ранее Т-хелперам первого и второго типов (Th1 и Th2) в 2005-2008 годах были добавлены Th17, образующие провоспалительный Ил-17, а также Ил-21 и Ил-22 [1,2]. Последующее изучение Т-лимфоцитов, образующих Ил-17 и Ил-22, выявило в очаге кожного воспаления при псориазе, атопическом и аллергическом дерматите клетки, синтезирующие значительные количества Ил-22, но не Ил-17. Клонирование этих клеток показало, что они отличаются от Th17 по ряду других свойств и сохраняют фенотип в течение нескольких поколений, что позволило выделить их как самостоятельную субпопуляцию CD4+ эффекторных Т-хелперов Th22, отличающуюся от уже идентифицированных Th1, Th2 и Th17 [3,4].

Основная особенность Th22 – специфический спектр синтезируемых цитокинов. Стимулированные Th22 синтезируют Ил-22 без образования Ил-17, специфического маркера Th17. Большинство Th22, выделенные из очага воспаления, образуют также некоторое количество Ил-10 и ФНО α , что характерно и для других клонированных Т-хелперов. В условиях, стимулирующих дифференцировку в направлении Th1, Th22 продуцируют некоторое количество интерферона- γ (ИФ γ), не теряя своих основных характеристик,

что может быть проявлением пластичности их функций [3].

Th22 характеризуются фенотипической стабильностью в различных поляризующих условиях культивирования. Полученные из кожи клоны Th22 сохраняли способность к секреции Ил-22 в условиях, определяющих дифференцировку в направлении Th1, Th2, Th17 в течение нескольких поколений. Таким образом, Th22 не превращаются в другие Т-хелперы в течение нескольких поколений и представляют собой самостоятельную стабильную клеточную линию [3].

Анализ транскриптома подтверждает отличие Th22 от других Т-хелперов. В активированных Th22 методом микроаррея была выявлена экспрессия Ил-22, Ил-31, а также Ил-2 и Ил-3. В то же время Th1 экспрессировали ИФ γ , Ил-10, Ил-21 и Ил-31, Ил-2, Ил-3. Для Th2 была характерна экспрессия – Ил-2, Ил-3, Ил-4, Ил-5, Ил-9, Ил-10, Ил-21 и Ил-31, а для Th17 – Ил-17F, Ил-22, Ил-26 и ИФ γ . В отличие от других хелперов, Th22 экспрессируют хемокины CCL7 и CCL15, а также большое число факторов роста фибробластов, стимулирующих ангиогенез, процессы фиброза, заживление ран, и активирующих пролиферацию различных клеток соединительной ткани [3].

В связи с отсутствием специфических маркеров клеточной поверхности Th22 идентифицируют как CD4+Т-лимфоциты, синтезирующие Ил-22, но не Ил-17. На Th22 выявляются рецепторы для ФНО α , а также определяющие кожный хоминг рецепторы хемокинов CCR6, CCR4 и CCR10.

Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов в направлении Th22 определяется дендритными клетками, наиболее активными среди которых оказались клетки Лангерганса. В краткосрочной клеточной культуре поляризация Т-лимфоцитов в направлении Th22 зависела от присутствия Ил-6 и ФНО α [4].

Транскрипционные факторы (Тф) дифференцировки Th22 в настоящее время недостаточно охарактеризованы, однако показано, спектры транскриптома Th22 и других Th существенно отличаются. В Th22 активируются Тф BNC-2 и FOXP4 при сниженной экспрессии ключевых Тф других субпопуляций RORC2 (Th17), GATA3 (Th2), и Tbet (Th1) [3].

Образуемый Th22 Ил-22 относится к Ил-10 семейству цитокинов и обладает как про- так и противовоспалительной активностью, а также регулирует ряд защитных механизмов тканей и их гомеостаз. В отличие от большинства других интерлейкинов, действие Ил22 не направлено на клетки иммунной системы. Иммуноциты, как покоящиеся, так и активированные, не экспрессируют рецепторы для Ил-22 и не отвечают на его действие. Основной мишенью Ил-22 являются клетки внешних тканевых барьеров – кожи, почек, кишечника и органов дыхания негематологического происхождения, которые обладают рецепторами для Ил-22. На фибробласты, эндотелиальные клетки, меланоциты и адипоциты Ил-22 не действует [5].

Действие Ил-22 на чувствительные к нему клетки стимулирует механизмы антимикробной защиты, регенерации и защиты от повреждения. В эпителиальных клетках Ил-22 индуцирует синтез антимикробных протеинов – β -дефензинов, псориазина (S100A7), кальгранулинов А и В (S100A8, S100A9), компонентов комплемента (C1s, C1r, CFB), а также экспрессию рецепторов распознающих двухцепочечную РНК и бактериальные липопротеиды (TLR3, TLR6)[3,5].

При сочетанном действии Ил-22 и ФНО α , который в небольших количествах также образуется Th22, в кератиноцитах экспрессируются хемокины (CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5, CCL20 и др.), стимулирующие эмиграцию в эпидермис лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, образование факторов комплемента C1s и C1r, а также ряда ростовых факторов. Действие Ил-22 в этом случае способствует усилению эффекта ФНО α в 5-15 раз [3].

На культуре кератиноцитов *in vitro* показано, что Ил-22 стимулирует процессы заживления,

под его действием значительно ускорилось устранение дефекта монослоя клеток[3].

Приведенные данные позволяют считать, что Ил-22 обладает двойной активностью: при воспалении он потенцирует провоспалительные сигналы ФНО α , а в стабильном состоянии оказывает защитное действие и стимулирует процессы репарации [3,5].

Для Th22 характерен хоминг в кожу и слизистые оболочки, который определяется наличием на клетках рецепторов для хемокинов CCR4, CCR6 и CCR10. В коже большая часть Т-лимфоцитов, продуцирующих Ил-22, имеет эпидермальную локализацию, значительная часть этих клеток одновременно с Ил-22 образует также ИФ γ , а при атопическом дерматите часть Th22 в очаге воспаления продуцирует также Ил-4 [3].

Данные литературы свидетельствуют о важной роли Th22 в механизмах защиты от грамотрицательных микроорганизмов и грибковых инфекций. Показано, что у лиц с инфекцией, вызванной грибами *Candida albicans*, лейкоциты периферической крови образуют значительные количества Ил22 при стимуляции антигенами этого возбудителя [6].

Вместе с этим, они могут играть важную роль в механизмах повреждения тканей при хронических воспалительных процессах. Описанные свойства Th22 и образуемых ими цитокинов, а также преимущественно кожная локализация данной клеточной популяции позволяет связать ее с воспалительными заболеваниями кожи. Основные исследования, характеризующиеся Th22, были проведены на клетках, полученных из очага воспаления у больных псориазом, атопическим дерматитом и аллергическим дерматитом [3-5].

В периферической крови Th22 составляют около 2% агранулоцитов, однако их значительно больше в очагах хронического кожного воспаления. По данным Eyerich et al.[3] при псориазе они составляют 16% эмигрировавших в ткань Т-лимфоцитов, при атопическом дерматите – 14%, а при аллергическом контактном дерматите – 13%.

Данные литературы свидетельствуют о важной роли Ил-22-продуцирующих клеток в патогенезе псориаза и атопического дерматита, хотя не во всех исследованиях было показано, что эти клетки относятся к Th22. Особенно важными представляются данные о способности Ил-22 подавлять дифференцировку кератиноцитов и стимулировать их гиперплазию, моделируя, таким образом, наиболее типичные гистологические признаки псориаза

атического поражения. В трехмерной модели эпидермиса человека *in vitro* только Ил-22, в меньшей степени, Ил-20, но не ИФγ и Ил-17, вызывали псориазиформные изменения в структуре эпидермиса [7].

У мышей с трансгенной гиперэкспрессией Ил-22 отмечалась высокая неонатальная смертность при сходных с псориазом изменениях в коже, включающих акантоз и сниженное образование гранул в кератиноцитах [7].

У больных псориазом обнаружено повышение образования Ил-22 очаге псориазического воспаления и периферической крови. Все это позволяет заключить, что Ил-22 играет важную роль в развитии псориаза, определяя многие специфические признаки кожного процесса при этом заболевании [8,9].

При атопическом дерматите количество Th22 в очаге поражения увеличивается, однако наряду с ними обнаруживаются также продуцирующие Ил-22 CD8+ Т-лимфоцитов, количество которых в коже коррелирует с тяжестью патологического процесса [10].

Приведенные данные позволяют заключить, что новая субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов Th22

играет важную роль в реализации механизмов иммунитета, нарушение которых может быть одной из важных причин развития хронических воспалительных заболеваний кожи – псориаза и атопического дерматита. Установление роли Th22 в этих патологических процессах может обеспечить более глубокое понимание их патогенеза и повысить эффективность их лечения.

ВЫВОДЫ

1) Th22 является самостоятельной субпопуляцией CD4+ эффекторных Т-лимфоцитов хелперов.

2) Th22 регулируют связанные с эпителиальными клетками процессы врожденного и адаптивного иммунитета, а также процессы регенерации, ангиогенеза, заживления ран и фиброза.

3) Развитие многих специфических для псориаза изменений эпидермиса может быть связано с повышенным локальным образованием Ил-22, который тормозит дифференцировку кератиноцитов и стимулирует их пролиферацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозоров А.П. Т-хелперы-17 (Th17) – новая субпопуляция эффекторных CD4+ лимфоцитов и их роль в патологии // Дерматология та венерология. – 2008. – 4(42). – С.19-21.
2. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells // N.Engl.J.Med. – 2009. – Vol.361. – P. 888-898.
3. Eyerich S., Eyerich K., Pennino D., Carbone T., Nasorri F., Pallotta S., Cianfarani F., Odorisio T., Traidl-Hoffmann C., Behrendt H., Durham S.R., Schmidt-Weber C.B., Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling // J.Clin.Invest. – 2009. – Vol.119,N.12. – P.3573-3585.
4. Fujita H., Nograles K.E., Kikuchi T., Gonzalez J., Carucci J.A., Krueger J.G. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production // Proc.Natl.Acad. Sci.USA. – 2009. – Vol.106, N.51. – P. 21795-21800.
5. Wolk K., Witte E., Wallace E., Docke W.D., Kunz S., Asadullah K., Volk H.D., Sterry W., Sabat R. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis // Eur.J.Immunol. – 2006. – Vol. 36, N.5. – P. 1309-1323.
6. Liu Y., Yang B., Zhou M., Li L., Zhou H., Zhang J., Chen H., Wu C. Memory IL-22-producing CD4(+) T cells specific for *Candida albicans* are present in humans // Eur J Immunol. – 2009. – Vol.39, N. 6. – P. 1472-1479.
7. Wolk K., Haugen H.S., Xu W., Witte E., Waggie K., Anderson M., Vom Baur E., Witte K., Warszawska K., Philipp S., Johnson-Leger C., Volk H.D., Sterry W., Sabat R. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not // J.Mol.Med. – 2009. – Vol. 87, N.5. – P. 523-536.
8. Boniface K., Guignouard E., Pedretti N., Garcia M., Delwail A., Bernard F-X., Nau F., Guillet G., Dagregorio G., Yssel H., Lecron J-C., and Morel F. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation // Clin.Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 150, N. 3. – P. 407-415.
9. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes // J.Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 3695–702.
10. Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., Ramon M., Bergman R., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. IL-22-producing «T22» T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells // J.Allergy Clin.Immunol. – 2009. – Vol. 123, N. 6. – P. 1244-1252.

**НОВА СУБПОПУЛЯЦІЯ ЕФЕКТОРНИХ
ХЕЛПЕРНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ (TH22)
І ЇХ УЧАСТЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВО-
РЮВАНЬ ШКІРИ****О.П. Білозоров**

Резюме. Охарактеризовано нову субпопуляцію CD4+ Т-хелперів 22 (Th22), що утворюють Іл-22, але не Іл-17. Приведено дані про участь Th22 у регуляції вродженого і адаптивного імунітету, захисті від грибів і грамнегативних мікроорганізмів, а також про їхню можливу роль у патогенезі псоріазу й atopічного дерматиту. Відзначено стимулюючу дію Іл-22 на процеси регенерації, захисту від інфекції й ушкодження в епітеліальних клітинах.

Ключові слова: Th22, Th17, Іл-22, псоріаз, atopічний дерматит.

**NEW SUBSET OF EFFECTOR HELPER
T-LYMPHOCYTES (TH22) AND THEIR
PARTICIPATION IN PATHOGENESIS
OF SKIN DISEASES****A.P. Belozorov**

Resume. A new subset of immune cells – CD4+ T-helpers 22 (Th22) produce Il-22, but not Il-17, are involved in epidermal immunity, protection from fungi and gram-negative microorganisms, regulation of epidermal differentiation and proliferation, these effects resulting mainly from Il-22 secretion. The data are presented of Th22 participation in pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis.

Keywords: Th22, Th17, Il-22, psoriasis, atopic dermatitis.

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Авторы приводят результаты обзора современной литературы по проблеме оценки кардиоваскулярного риска и распространенности метаболического синдрома у больных различными формами псориаза.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, инфаркт миокарда, дислипидемия.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз по-прежнему остается одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной дерматологии. Широкая распространенность дерматоза среди населения, значительная доля в структуре общей дерматологической заболеваемости, отсутствие единой окончательной этиопатогенетической концепции заболевания вот уже многие десятилетия приковывают внимание не только дерматологов, но и генетиков, биохимиков, иммунологов, ревматологов, терапевтов и других специалистов. В последние годы укрепилось мнение об ассоциации кожных проявлений псориаза с поражением других органов и систем, системности поражений при псориазе, в связи с чем в научной литературе все чаще применяется термин «псориатическая болезнь». Среди наиболее известных ассоциаций следует отметить псориатическую артропатию, онихопсориаз. Однако, в последнее время, исследователи отмечают и другие коморбитные псориазу состояния, среди которых наибольшее клиническое значение, на наш взгляд, имеют кардиометаболические нарушения.

В настоящее время псориаз рассматривают как хроническое мультифакториальное заболевание с преимущественным поражением кожных покровов [12]. Псориазом поражено 2-3% населения земного шара, только в Америке – это 7 миллионов больных и 125 миллионов во всем мире [34]. В Германии псориазом страдают примерно 1,6 млн человек, причем более, чем у 90% пациентов заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением [36]. Среди пациентов дерматологических стационаров больные псориазом составляют 15–20% [12, 4]. Интересно, что заболеваемость псориазом не

зависит от климато-географических характеристик региона или уровня развития страны, а скорее зависит от субпопуляционных особенностей, предопределенных генетически. Так, например, по данным Кувейта, популяционная частота псориаза в стране составляет 0,11%, что в десятки раз ниже среднемирового показателя, а данные американских дерматологов свидетельствуют о том, что среди афроамериканцев, поколениями живущих на североамериканском континенте, псориаз встречается в несколько раз реже, чем у коренного населения белой расы [34]. Большинство исследователей придерживаются мнения, что развитие патологических процессов при псориазе не ограничивается формированием поражений только кожи, а приводит к нарушениям функции различных органов и систем организма [3, 4, 7, 9, 10, 12, 13].

Смертность пациентов с тяжелым псориазом достоверно выше, чем у пациентов без псориаза [20]. Шведские ученые провели сравнительное исследование больных псориазом [30], проходивших амбулаторное и стационарное лечение, и обнаружили высокий риск кардиоваскулярной заболеваемости у больных, госпитализированных по поводу данного дерматоза. Так же было установлено, что тяжелый псориаз и молодой возраст при первой госпитализации ассоциируются с повышенным риском кардиоваскулярной смертности. В последние годы появились исследования, убедительно демонстрирующие, что, помимо давно установленных ассоциаций псориаза и псориатического артрита, могут иметь место и другие коморбидные псориазу состояния, такие как лимфома, ожирение, диабет 2 типа, дислипидемия, гипертония, меланома и немеланотический рак кожи [5].

Известно, что псориазическая артропатия (ПА) развивается у 14–47% больных псориазом [22]. Патологический процесс при ПА не ограничивается только поражением кожи, ногтевых пластинок и опорно-двигательного аппарата. При ПА наблюдается увеличение смертности по сравнению с популяционной (у мужчин на 59% и у женщин на 65%) [22]. В более раннем наблюдении М.Е. Roberts и соавт. описано 18 смертельных исходов среди 168 больных ПА [40]. Наиболее частой причиной смерти (в половине случаев) были сердечно-сосудистые заболевания, из них у 6 больных причиной летального исхода явился инфаркт миокарда. В остальных случаях причинами смертности послужили поражение сосудов головного мозга и периферических сосудов, онкозаболевания, воспалительные заболевания легких, почечная недостаточность и желудочно-кровотечение. Сходные показатели приводятся в наблюдении К. Wong и соавт. [50]. Причинами смерти у 53 больных ПА были преимущественно болезни системы кровообращения (36%), при этом смертность оказалась существенно выше по сравнению с популяционным уровнем. Кардиоваскулярная патология, явившаяся причиной смерти, была представлена инфарктом миокарда (28%), цереброваскулярными катастрофами (4%), сердечной недостаточностью и атеросклерозом (4%). Реже причинами летальных исходов были болезни дыхательной системы, онкозаболевания, травмы и отравления.

При ПА наблюдаются выраженные метаболические нарушения, которые проявляются девиациями белкового обмена с развитием гиперурикемии и подагры, углеводного (гипергликемия, ассоциация с сахарным диабетом) и жирового (дислипидемия, раннее развитие атеросклероза, ишемическая болезнь сердца, мозговые инсульты, артериальная гипертензия) [29, 32, 38, 41, 47]. У больных псориазом имеется более высокая распространенность гиперлипидемии [31], абдоминального ожирения [26, 43], сахарного диабета 2 типа [17, 44] и ишемической болезни сердца [19, 35]. В одном из популяционных исследований Великобритании, которое включало около 130 тысяч пациентов с псориазом, была выявлена повышенная частота сахарного диабета, гипертонии, гиперлипидемии, ожирения и курения у пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с контролем. У пациентов с тяжелым течением псориаза частота ожирения и сахарного диабета была выше, чем у пациентов с легким течением псориаза [35]. Сходные данные полу-

чены в исследовании 46 000 пациентов с псориазом, проведенным в Израиле. Пациенты, страдающие псориазом имели не только повышенный риск сахарного диабета, но и атеросклероза [44].

Нередко эти нарушения формируют картину метаболического синдрома. А.Л. Neimann и соавт. исследовали распространенность метаболических нарушений у 127706 пациентов с легким псориазом и 3854 – с тяжелым [35]. Относительный уровень факторов риска для больных тяжелым и легким псориазом, а также для практически здоровых лиц оказался следующим: для сахарного диабета (СД) (7,1%, 4,4%, 3,3%), для артериальной гипертензии (20%, 14,7%, 11,9%), для гиперлипидемии (6,0%, 4,7%, 3,3%), для ожирения (20,7%, 15,85%, 13,2%) соответственно. Пациенты с легким псориазом имели более высокий уровень глюкозы в крови, систолического и диастолического артериального давления, липидов, массы тела по сравнению с группой контроля. В исследовании С. Han и соавт. [25] проводился сравнительный анализ распространенности кардиоваскулярных заболеваний и факторов их риска среди пациентов с ПА, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и в контрольной группе. Гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, другие локализации атеросклероза, заболевания периферических сосудов и цереброваскулярная патология встречались достоверно чаще при ПА, чем в контрольной группе.

Девиациям жирового обмена при каждом псориазе с высокой частотой дислипидемии придается большое значение, а некоторые исследователи рассматривают это заболевание в рамках липодоза кожи [14]. G. Mallbris и соавт. [31] обследовали 200 больных псориазом. Контрольную группу составили практически здоровые лица. Достоверное повышение концентрации ЛПНП наблюдалось только у больных с кожными проявлениями псориаза. S.M. Jones и соавт. исследовали липидный спектр и его связь с активностью болезни у 50 больных ПА с различной степенью воспалительной активности, 20 из которых имели высокую активность [28]. Среди обследованных не было больных с сахарным диабетом, гипотиреозом, болезнями почек, а также лиц, злоупотребляющих алкоголем. Никто из обследованных больных не принимал гиполипидемические препараты. У больных ПА в 2 раза чаще, чем в контрольной группе, наблюдалось значительное повышение концентрации ЛПНП-3 (25,59 у больных ПА и 14,53 в группе контроля), причем особенно высокие значения наблюдалось при

умеренной и максимальной активности воспалительного процесса. Эти данные представляют большой интерес, т. к. высокий уровень ЛПНП-3 ассоциируются с развитием атеросклероза. Кроме того, у больных ассоциированным псориазом было выявлено снижение уровня ЛПВП, известных своей антиатерогенной активностью. Более чем у 50% больных псориазом отмечается гиперхолестеринемия. Выявлена связь между содержанием общих липидов, холестерина и степенью выраженности псориаза у стариков [2]. Даже при нормальном уровне холестерина в крови, индекс фосфолипиды/холестерин указывал на относительную гиперхолестеринемия [6]. У больных различными формами псориаза отмечено повышение суммарного плазменного содержания насыщенных жирных кислот, снижения общей суммы ненасыщенных жирных кислот и, главным образом, полиненасыщенных жирных кислот по сравнению с контрольными образцами [11]. В этой же работе было показано, что у больных псориазом содержание свободного холестерина в плазме крови было снижено, а в эритроцитах крови повышено. Такое перераспределение свободного холестерина в плазме и эритроцитах крови, по мнению автора, обуславливает осмотическую нестабильность клеточных мембран, может приводить к мембранным и клеточным дисфункциям, формировать биохимические предпосылки для развития микроциркуляторных нарушений.

Показано, что гиперлипидемия обычно предшествует манифестации псориаза. G. Mallbris и соавт. [31] обнаружили повышение концентрации ХС ЛПНП при обследовании 200 больных псориазом по сравнению с контрольной группой. Данный показатель не коррелировал с индексом распространенности и тяжести псориаза (PASI), СРБ, наличием ассоциированного артрита и полом. Интересно, что выраженная дислипидемия наблюдалась уже в дебюте псориаза и проявлялась высоким уровнем ХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

По данным украинских исследователей среди обследованных больных псориазом сопутствующая гипертоническая болезнь была выявлена у 29% пациентов, что в 1,5 раза превышало ее распространенность среди лиц исследуемого региона – 17% [8]. По результатам других исследований при псориазе уровень артериальной гипертензии значительно выше, чем в группе контроля [43].

Недавние исследования показали, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда (ИМ) – максимальный у молодых пациентов с тяжелым псориазом, снижается с возрастом и остается повышенным даже после урегулирования других факторов риска ИМ. Тяжелый псориаз имел больший риск ИМ, чем средний, что может свидетельствовать о влиянии на этот показатель выраженности иммунологических нарушений [19]. Авторы выполнили популяционное исследование, чтобы оценить риск инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с псориазом, после поправки на гипертонию, диабет, гиперлипидемию, ИМ в анамнезе, возраст, пол, курение и индекс массы тела. В целом, 127139 больных с относительно легкими формами псориаза и 3837 пациентам с тяжелым псориазом (возраст от 20 до 90 лет) было сопоставлено до 5 контролей (n=556995). Частота ИМ была выше и при тяжелом псориазе (2,9% или 5,13 случаев на 1000 человеко-лет), и при более легком его течении (1,8%, или 4,04 случая на 1000 человеко-лет), чем в группе контроля (2,0%, или 3,58 случаев на 1000 человеко-лет). Относительный риск ИМ также зависел от возраста. У 30-летнего больного с легкой формой псориаза он достигал 1,29, у пациента того же возраста, но с тяжелым псориазом – 3,10. Для 60-летних пациентов эти показатели составляли, соответственно, 1,06 и 1,36. Авторы утверждают, что помимо традиционных факторов риска, псориаз следует отнести к независимому фактору риска инфаркта миокарда [19]. К подобному выводу пришли и другие независимые исследователи. Относительный риск развития инфаркта миокарда по данным К. Choi и соавт. является довольно высоким у молодых больных с тяжелым псориазом [16]. Количество случаев инфаркта миокарда было для контрольной группы, легкого и тяжелого псориаза соответственно 3,58, 4,04 и 5,13 (на 1000 пациенто/лет). При ПА так же выявлен высокий риск развития ишемической болезни сердца и ИМ. Заболеваемость ИМ при псориазе составляет 4,38 на 1000 пациенто/лет, а в группе контроля – 3,58. Авторы пришли к выводу, что больные псориазом имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в том числе инфаркта миокарда [16].

Курение, которое рассматривается сегодня как известный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, в тоже время может быть и фактором риска развития псориаза. Широкомасштабное исследование, объектом которого были меди-

цинские сестры, курившие или продолжающие курить, продемонстрировало повышенный риск возникновения у них псориаза [42]. Курение является независимым фактором риска развития псориаза и по результатам другого исследования пациентов Великобритании [27].

Таким образом, при псориазе имеет место высокая частота метаболических нарушений. Представленные данные объясняют высокую распространенность кардиоваскулярной заболеваемости и смертности при псориазе и ПА. Для псориаза характерно повышение уровня ХС, ЛПНП и снижения – ЛПВП. Особенно часто выявляется гиперхолестеринемия, которая встречается в 2,5 раза чаще, чем при других кожных заболеваниях (18% и 8%, соответственно) [47]. Псориазическая дислипидемия протекает с повышением проатерогенных фракций липидов и снижением – антиатерогенных [21,28]. Значительные нарушения в жировом обмене при псориазе и ПА приводят к раннему развитию атеросклероза, а соответственно и к ИБС [28]. По данным различных авторов метаболический синдром встречается значительно чаще у больных псориазом, чем в контрольной группе [31, 41, 44, 45]. Однако, при этом имеет место корреляция между этим синдромом и самим дерматозом, но не с его тяжестью. Больные псориазом с метаболическим синдромом, как правило, имеют большую длительность болезни, по сравнению с больными без метаболического синдрома [21]. По данным Бадокина В.В. [1] метаболические нарушения у больных ПА могут быть обусловлены как распространенностью и активностью псориаза, так и воспалительной активностью ПА. Различия в частоте гиперлипидемии у больных ПА и у здоровых лиц позволяют обсуждать роль хронического воспаления в развитии дислипидемии при ПА, в то же время низкая отрицательная корреляция между PASI и уровнем ХС, ЛПВП, ЛПНП, мочевой кислотой и ее отсутствие – с ТГ свидетельствуют об отсутствии влияния распространенности и тяжести псориаза на развитие метаболических нарушений. Исследование P. Gisondi и соавт. (200 больных псориазом и 285 лиц контроля) выявило, что дислипидемия в дебюте дерматоза встречается чаще, хотя и не наблюдалось корреляции между тяжестью псориаза и частотой метаболических нарушений, что заставляет задуматься о генетически детерминированной природе дислипидемии при псориазе [21].

Выявление кардиометаболических рисков необходимо для разработки адекватной тактики

лечения пациента. В Клинике псориазического артрита г. Торонто с 1978 по 1994 гг. проводилось исследование по изучению предикторов смертности при ассоциированном псориазе. У больных ПА был выявлен повышенный уровень смертности в сравнении с общей популяцией. Причинами летальности были чаще всего болезни системы кровообращения (17 больных) и дыхательной системы (10), реже – онкологические заболевания (8), травмы и отравления (7). Результаты этого исследования показали, что высокая воспалительная активность и тяжесть ПА, которая определяется степенью выраженности рентгенологической деструкции, величиной СОЭ и необходимостью медикаментозной терапии являются прогностическими факторами, ассоциирующимися с повышенной смертностью. Напротив, псориазическая онихопатия даже при высокой активности является благоприятным признаком в отношении прогноза летальности. При значениях СОЭ выше 15 мм/ч в дебюте заболевания смертность у больных ПА составила 17%, в то время как при нормальных показателях – только 3,2%. Смертность у больных, ранее получавших какую-либо медикаментозную терапию, составила 14,4% и не получавших – 10,5%.

[23]. Последний показатель, а именно более высокая смертность среди больных псориазом, получавших медикаментозную терапию, свидетельствует о необходимости анализа риска коморбитных псориазу состояний, выбора оптимального и безопасного лечения. Так, более выраженная гепатоксичность при лечении метотрексатом 200 больных псориазом наблюдалась у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом, а также лиц, злоупотребляющих алкоголем из-за жировой дистрофии печени [48]. В то же время известно, что метотрексат может снижать риск кардиоваскулярных осложнений [39]. Оральные ретиноиды и циклоспорин могут индуцировать кардиоваскулярные факторы риска, такие как гипертензия и гиперлипидемия. Широкое применение топических кортикостероидов при псориазе, длительный период применения, большие площади обработки и использование окклюзивных повязок могут приводить к развитию медикаментозно индуцированной гипергликемии [37]. Необходимо дифференцировано подходить к лечению гипертонии, поскольку бета-блокаторы, как известно, ухудшают течение псориаза. Учитывая высокий риск коморбитности гипертонической болезни и псориаза, необходимо индивидуально подходить к нормализации артериального давления у таких

пациентов, поскольку и другие антигипертензивные средства могут также ассоциироваться с возникновением или ухудшением псориаза [15, 18, 24, 33, 46, 49, 51].

Изучение таких сопутствующих псориазу висцеральных патологий как метаболический синдром, вопросов взаимосвязи, взаимозависимости и взаимообусловленности их и проявлений дерматоза является одной из наиболее перспективных задач современной дерматологии. Метаболические нарушения могут оказаться неотъемлемой частью клинической картины псориаза и

возможна их экстраполяция на течение и исходы этого своеобразного заболевания. Важно, чтобы дерматолог не только учитывал ассоциацию между сердечно-сосудистой патологией и псориазом, но и был в состоянии распознавать у него факторы риска, поддающиеся лечению и коррекции, и рекомендовать пациенту адекватное лечение. В настоящее время больным псориазом следует как можно более тщательно контролировать модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Псориазический артрит: клиника, диагностика, лечение: диссерт. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 32 с.
2. Джетписбаева З.С. Связь степени выраженности кожного процесса и отдельных биохимических показателей сыворотки крови у больных псориазом старческого возраста // Астана медициналык журналы. – 2000. – № 2. – С. 50-52.
3. Довжанский С.И., Утц С.П. Псориаз или псориазическая болезнь: В 2 ч. Саратов, 1992. – Ч. 1 – 260 с.
4. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В двух томах. Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. – М., 1999. – 688 с.
5. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Кочергин С.Н. Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 15. – С. 1151–1155.
6. Курников Г.Ю., Шебатова Н.В., Копытова Т.В., Абадихина Е.П. Гепатотропные препараты в комплексном лечении больных псориазом // Эксперимент. и клинич. дерматокосметол. – 2004. – № 3. – С. 33–36.
7. Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., Алиева П.М., Кошечкин В.А. Ассоциация псориаза с гиперлипидемией, мозговым инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и сахарным диабетом // Вестн дерматол. – 1982. – № 9. – С. 4 - 8.
8. Некоторые показатели деятельности учреждений здравоохранения города за 1996 г. Инф. бюллетень. Управление здравоохранения Днепропетровского городского исполнительного комитета. Днепропетровск 1996; 84.
9. Никитин А.Ф., Легостев Б.И., Сергеевская И.В. К вопросу о патогенезе псориаза // Вестн дерматол. – 1990. – № 5. – С. 38-40.
10. Новотный Ф. Международный симпозиум по псориазу, 3-й: Тезисы докладов. М.: 1987. – С. 22-23.
11. Суліма Г.Г. Врахування показників жирнокислотного спектру ліпідів крові та водно-ліпідної мантії шкіри в лікуванні псориазу: Автореф. дис. ... к-та мед. н. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2002. – 28 с.
12. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник – М., 1999. – 1088с.
13. Шевченко Т.І. Патологічна анатомія псориазичної хвороби: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.02 – Харківськ. держ. мед. ун-т. – Х., 1997. – 32 с.
14. Яньшева А.В., Бадюкин В.В. Псориазический артрит и риск развития сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал, 2008. – № 6. – С. 8-13.
15. Antonov D, Grozdev I, Pehlivanov G, Tsankov N. Psoriatic erythroderma associated with enalapril // Skinmed 2006. – № 5. – P. 90-92.
16. Choi H.K., Rahman M.M., Kopec J.A., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriatic arthritis // Arthr.Reum. – Abstract. – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 799.
17. Christophers E. Comorbidities in psoriasis // J. Eur. Acad.Dermatol. Venerol. – 2006. – Vol. 20, № s2. – P. 52–55.
18. Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni H et al. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies // Acta Derm Venereol 2005. – № 85. – 299-303.
19. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 14. – P. 1735-1741.
20. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. Results from a population-based study // Arch Dermatol 2007. – № 143. – 493-499.
21. Gisondi P, Tessari G., Conti A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157 (1). – P. 68-73.
22. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In: Oxford textbook of rheumatology. Maddison PJ, Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N., eds. New-York.: Oxford University Press, 1998: 1071-1084.

23. Gladman D.D., Farewell W.T., Wong K., Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis // *Arthr. Reum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1103-1110.
24. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH Jr. Beta-blocking drugs and psoriasis. A review of cutaneous side effects and retrospective analysis of their effects on psoriasis. // *J Am Acad Dermatol.* – 1988. – № 19. – P. 837-841.
25. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V., et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 2167-2172.
26. Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141, № 12. – P. 1527-1534.
27. Huerta C, Rivero E, Garcia Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population // *Arch Dermatol.* – 2007. – № 143. – P. 1559-1565.
28. Jones S.M., Harris C.P.D., Lloyd J., et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59 (5). – P. 904-909.
29. Kimhi O., Caspi D., Borstein N., et al. Elkayam. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65 (Suppl. 11). – P. 214.
30. Mallbris L., Akre O., Granath F., et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients // *Eur. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 225-230.
31. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 614-621.
32. Mallbris L., Ritchlin C.T., Stahle M. Metabolic disorders in psoriasis and psoriatic arthritis. // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2006. – Vol. 8 (5). – P. 355-363.
33. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Alt M, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis // *Br J Dermatol.* – 2002. – № 147. – P. 617-618.
34. National Psoriasis Foundation. Psoriasis Statistics. Available at: <http://www.psoriasis.org/about/stats> (last accessed 4 June 2008).
35. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 55, № 5. – P. 829-835.
36. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Pso in the community: prevalence, severity and patients beliefs and attitudes towards the disease. // *Br J Dermatol.* – 1996. – № 135(4). – P. 533-537.
37. Pandit M. et al. Drug-induced Disorders of Glucose Tolerance *Annals of internal medicine.* 1 April 1993, Vol 118 Issue 7. – P. 529-539.
38. Peters M.J., Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 34. – P. 582-592.
39. Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – № 52. – P. 262- 267.
40. Roberts M.E., Wright V., Hill A.G.S., Mehra A.C. Psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1976. – Vol. 35, № 3. – P. 206-212.
41. Sapiro J., Kohen A., David M., et al. Association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis. A case control study // 1st World Psoriasis and psoriatic arthritis conference 2006, Stockholm, Abstract. – Stockholm, 2006. – P. 53.
42. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II // *Am J Med.* – 2007. – № 120. – P. 953-959.
43. Setty R.S., Quereshi A.A., Husni M.E., et al. Adiposity, smoking and the risk of psoriasis in women and implication on psoriatic arthritis – nurses health study II // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56(Suppl. 9). – P. 799.
44. Shapiro J, Cohen AD, David M et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – № 56. – P. 629-634.
45. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* – 2006. – Vol. 298, № 7. – P. 321-328.
46. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management // *Am J Clin Dermatol.* – 2000. – № 1. – P. 159-165.
47. Uyanik B.S., Ari Z., Onur E. et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40 (1). – P. 65-68.
48. Van der Heijede D., Kavanaugh A., Beutler A. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis: results from IMPACT 2 trial // *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl III): 109.
49. Wolf R, Dorfman B, Krakowski A. Psoriasiform eruption induced by captopril and chlorthalidone // *Cutis.* – 1987. – № 40. – P. 162-164.
50. Wong K., Gladman D.D., Husted J., et al. Mortality studies in psoriatic arthritis // *Arthr. Reum.* – 1997. – Vol. 40, № 10. – P. 1868-1872.
51. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y et al. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect – a case report // *Angiology.* – 2002. – № 53. – P. 737-739.

**КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК
У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ**

**CARDIOVASCULAR RISK OF PSORIASIS
PATIENTS**

С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова

S.G. Tkachenko, V.B. Kondrashova

Резюме. *Автори наводять результати огляду сучасної літератури з проблеми оцінки кардіоваскулярного ризику та розповсюдженості метаболічного синдрому у хворих на різні форми псоріазу.*

Resume. *The authors introduce the results of actual review about problem of cardiovascular risk and prevalence of metabolic syndrome estimation of patients suffering of different forms of psoriasis.*

Ключові слова: *псоріаз, метаболічний синдром, інфаркт міокарда, дисліпідемія.*

Keywords: *psoriasis, metabolic syndrome, myocardial infarction, dislipidemia.*

АНАЛИЗ СЕКСУАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Н.В. Кочетова

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков
ГУ «Институт урологии АМН Украины», Киев
Харьковская медицинская академия последиplomного образования
МЗ Украины, г. Харьков

Резюме. Изучены сексуальные сети 465 лиц (205 женщин и 260 мужчин), связанные с распространением хламидиоза и трихомоноза в Харьковской области. Выявлено 96 сетей. Две большие – 46 и 32 члена, 37 диад и 18 триад. 78 человек (16,8%) состояли в двух самых больших сетях, в диадах и триадах состояли 128 человек (28,5%). В сетях от 4 до 24 человек – 229 (55,7%). Отмечена концентрация больших сетей в областном центре и прилегающих пригородах. Положение индивидуума в сети определяет риск инфицирования *S. trachomatis* и *T. vaginalis*. Структура сексуальных сетей отражает фазу эпидемии – вначале сети связаны множественными короткими петлями, в эндемической фазе преобладают несвязанные длинные ветвистые структуры. В ранней фазе эффективнее воздействовать на индивидуумы в центре сетей, в поздней фазе – на популяцию в целом. Необходимы дальнейшие исследования половых сетей для разработки новой концепции борьбы с ИППП в Украине.

Ключевые слова. ИППП – инфекции, передающиеся половым путем, хламидиоз, трихомоноз, эпидемиология, социальные сети, сексуальные сети, профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ социальных сетей (*social network analysis*) – активно развивающееся направление социологии, которое предоставляет новый набор объяснительных моделей и аналитических средств вне рамок обычных количественных методов. При этом в данной области накоплен математический аппарат, позволяющий строить сложные модели социальных взаимодействий. Сеть социальных взаимодействий состоит из совокупности *социальных акторов (social actors)* и набора связей между ними. В качестве социальных акторов могут выступать индивиды, социальные группы, организации, города, страны. Под связями понимаются не только коммуникационные взаимодействия между акторами, но и связи по обмену деятельностью, включая конфликтные отношения. Полученная сеть взаимодействий может быть проанализирована различными методами теории

графов, теории информации, математической статистики [2, 15]. Эти методы нашли применение и в эпидемиологии заразных инфекционных болезней [7].

Сексуальные (или половые) сети – разновидность социальных сетей, где отдельные люди, прямо или опосредовано, связаны между собой сексуальными (половыми) связями. Фактически сексуальные сети являются структурами, показывающими вероятное и фактическое заражение инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Сексуальные сети имеют различную структуру, которая ключевым образом влияет на характер распространения ИППП. Анализ сексуальных сетей дает возможность лучше проанализировать эпидемический процесс и в частности определить его фазу. Обычные данные о заболеваемости на данной территории или в данной популяционной группе не могут дать такой информации, как анализ сексуальных сетей [10, 11, 12].

В типичном случае любая эпидемическая вспышка ИППП является структурированной и состоит из отдельных фаз – роста (I), гиперэндемии (плато) (II), спада (III) и равновесия или эндемической фазы (IV), которая может длиться долго или закончиться фазой элиминации (V) [14]. При планировании и осуществлении противоэпидемических мероприятий важно учитывать фазы эпидемического процесса. В литературе имеются единичные примеры успешного применения данного подхода при контроле ИППП [3]. При этом существует определенная связь между фазой эпидемии ИППП и сексуальными сетями ее породившими [3, 4, 10, 11]. Поэтому важно изучать сексуальные сети, их преобладание в различных популяциях, чтобы глубже понять эпидемиологию ИППП и эффективнее с ними бороться.

Существенное значение имеет размер сексуальной сети. Это проиллюстрировано исследованием в Перу, где сравнили размеры сексуальных сетей у 75 ВИЧ позитивных и 137 ВИЧ негативных беременных женщин [6]. Пятьдесят (66,7%) инфицированных женщин не имели факторов риска и в течение 5 лет жили с одним половым партнером. Но когда проанализировали вторую генерацию сексуальных сетей, куда входили эти женщины, то оказалось, что количество партнеров, включая последующих партнеров (партнеров партнеров), было в среднем 8,4, тогда как в контрольной группе – 2,5. При анализе третьей генерации – т.е. плюс партнеры этих партнеров – различие было еще больше – 672 против 160. Таким образом, важно не столько

количество половых партнеров данного индивидуума, а размер сексуальной сети, к которой он принадлежит – иными словами число партнеров у его непосредственных партнеров и т.д.

В эпидемиологическом отношении важен не только размер, но и структура половой социальной сети. Это можно проиллюстрировать на простой модели (рис. 1). Небольшая сеть из восьми индивидуумов может иметь различную распространенность ИППП, в зависимости от структуры связей между ними. Две конфигурации с одинаковым количеством партнеров (6 акторов имеют двух партнеров, 2 актора – трех) при одинаковой вероятности передачи инфекции (0,5 на контакт), в конечном счете, дадут различную заболеваемость – 0,39 (3,125/8) и 0,45 (3,625/8) соответственно – разница в 16%. Более того, одна из сетей легче прерывается, чтобы предотвратить заражение [7].

В случае больших сетей, их размеры и структура может оказать значительное влияние на распространение ИППП на локальном уровне и тем самым определять направленность противоэпидемических мероприятий. Построить реальную сексуальную сеть только на основе респонса больного сложно. Активная патронажная работа проводится постфактум – когда вспышка инфекции уже состоялась. Это создаст лишь частичную картину. Исследования сексуальных сетей в контексте борьбы с ИППП малочисленны [Rothenberg]. На постсоветском пространстве такие работы вообще отсутствуют. Для того чтобы понять механизмы передачи инфекции с учетом социальных и психологических фак-

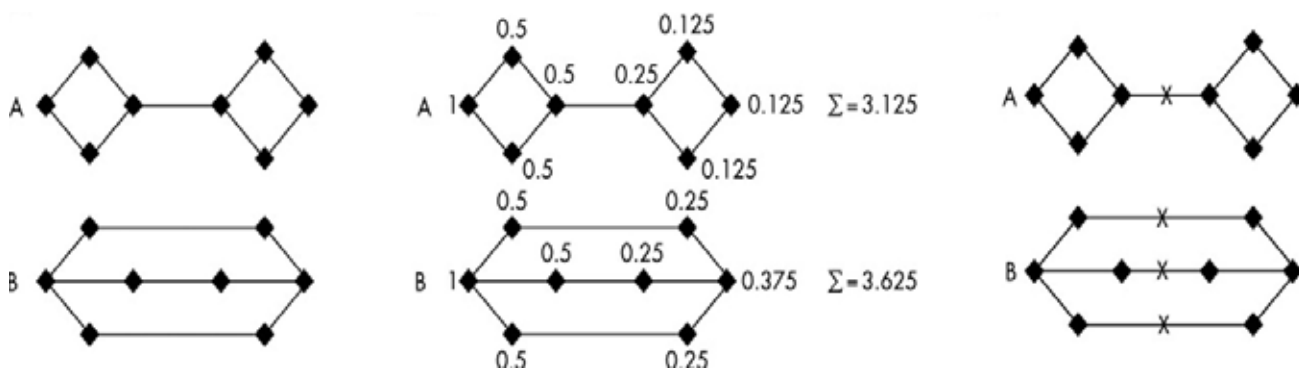


Рис. 1. Влияние структуры сексуальной сети на передачу инфекции [7].

A и B – две сети с одинаковым количеством индивидуумов (8) и одинаковы количеством контактов (6 имеют двух партнеров, два имеют трех). Числа показывают вероятности инфицирования каждого, при условии, что крайний левый член сети инфицирован, а передача инфекции происходит в 50% случаев.

Конечная распространенность инфекции есть сумма этих вероятностей. Сеть B имеет большую распространенность инфекции, чем сеть A на 16% и нуждается в трех вмешательствах (x), а не в одном для прерывания эпидемической цепочки.

торов, необходимо изучать сексуальные сети в различных популяциях, выявить общие закономерности, которые позволят правильно построить патронажную работу, разработать адекватные профилактические мероприятия, направлено организовать работу дерматовенерологической службы для борьбы с ИППП. В данном исследовании были изучены сексуальные сети, связанные с распространением хламидийной и трихомонадной инфекции в Харьковской области, выявлены особенности, характерные для каждой нозологии с целью оптимизации системы диспансерных профилактических мероприятий для борьбы с ИППП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Численность населения Харьковской области, по данным Всеукраинской переписи населения, составляет 2914,2 тыс. человек. С 2003 по 2008 год в области зарегистрировано 17307 случаев хламидиоза и 46 778 случаев трихомоноза. С 2003 по 2008 год по разработанной нами анкете было проинтервьюировано 236 пациентов, жителей г. Харькова и области, с хламидиозом и/или трихомонозом. Данные пациенты получали амбулаторное и/или стационарное лечение либо консультативную помощь в Институте дерматологии и венерологии НАМН Украины. Эти 236 пациентов назвали в общей сложности 368 половых партнеров, из них 139 были названы двумя и более больными. Учитывались их половые связи за период до 1 года. Вместе пациенты (236) и их партнеры (229) составили 465 отдельных индивидуумов.

Анализ половых связей 465 лиц (205 женщин и 260 мужчин) послужил предметом данного сетевого анализа. Была создана реляционная база данных (Microsoft Access 2003). Взаимодействия между людьми отображались графически, где каждый человек был связан с другими прямо или посредством других лиц через половые отношения [Wasserman]. Анализ сексуальных сетей проводился с помощью пакета компьютерных программ SAS (Programs for Analyzing Networks, J. Moody, Chapel Hill, North Carolina), графическое представление осуществляли путем экспорта данных в программу PAJEK (Program for Large Network Analysis, V. Batagel and A. Mrvar, Ljubljana, Slovenia). Многофакторный статистический анализ проводился в программе SAS, версия 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina). При анализе сексуальных сетей оценивались

размер сети (количество индивидуумов в компоненте), количество партнеров у каждого индивидуума (степень), количество партнеров у непосредственных партнеров (two-reach centrality – центральность – положение в сети по отношению к партнерам партнеров), максимальное количество шагов между любыми двумя членами сети (диаметр).

Отдельные компоненты или сети могли состоять из микроструктур низшего и высшего уровня в зависимости от сложности организации. Так диады (два человека связаны только между собой – простейшая сеть в форме гантели) и открытые триады (один человек связан с двумя другими) считались простыми. Закрытые циклические структуры – треугольники, квадраты с одной или более диагоналями – считались сложными микроструктурами сети [5, 10].

Для изучения зависимости риска инфицирования хламидиозом и трихомонозом от положения в сети члены сети были дихотомизированы – т.е. условно разбиты на две группы по степени (1 партнер и ≥ 2 партнера) и центральности (0 – у партнеров нет партнеров и у партнеров ≥ 1 партнеров). Сравнивались следующие позиции данного члена сексуальной сети (рис. 2):

- 1 – члены диады (степень = 1, центральность = 0);
- 2 – периферические члены сети размером 3 и более (степень = 1, центральность ≥ 1);
- 3 – центр звездоподобного компонента (степень ≥ 2 , центральность = 0);
- 4 – внутри сложного разветвления (степень ≥ 2 , центральность ≥ 1).

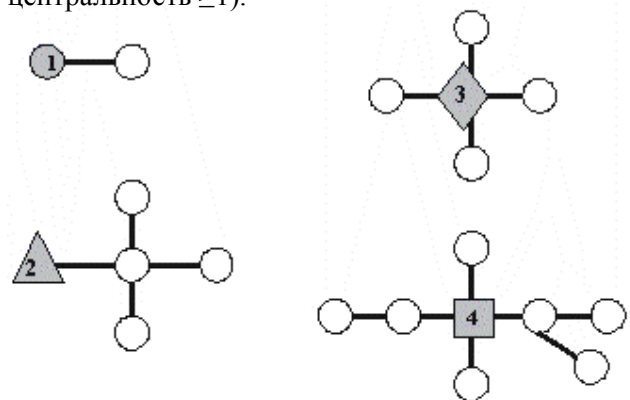


Рис. 2. Возможные положения (позиции) члена сексуальной сети. 1 ○ – член диады (степень = 1, центральность = 0); 2 ▲ – периферический член сети размером 3 и более (степень = 1, центральность ≥ 1); 3 ◊ – центр звездоподобного компонента (степень ≥ 2 , центральность = 0); 4 □ – внутри сложного разветвления (степень ≥ 2 , центральность ≥ 1).

Географическое распределение участников данного исследования по территории Харьковской области в зависимости от размера сексуальной сети выполнено с помощью вращения ящичковых диаграмм (box plots) по отношению к точке (центроиде), отражающей центр распределения места жительства пациентов [8]. Ящичковая диаграмма – способ визуализации множества данных, измеренных в интервальной шкале. Выглядит как прямоугольник (ящик), на котором представлены максимальное и минимальное значения выборки, ее нижний и верхний квартили, а также медиана. Для каждого члена сексуальной сетей определенного размера (большие, средние и малые) строились диаграммы координат, которые в результате наложения дали распределения данных сетей на местности (рис. 6).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодная регистрация случаев хламидиоза в Харьковской области с 2003 по 2008 годы возросла с 1839 до 3730, проявляя постоянную тенденцию к росту. Что касается трихомоноза, то в 2008 году было зарегистрировано 7827 случаев, что меньше, чем в 2005 – (8696), но больше, чем в 2003 – 6889 случаев. В целом, в отличие от хламидиоза, заболеваемость трихомонозом незначительно колебалась на примерно обидном уровне (рис. 3).

Как видно из рис. 3 эпидемиология хламидиоза и трихомоноза различается. Для первого харак-

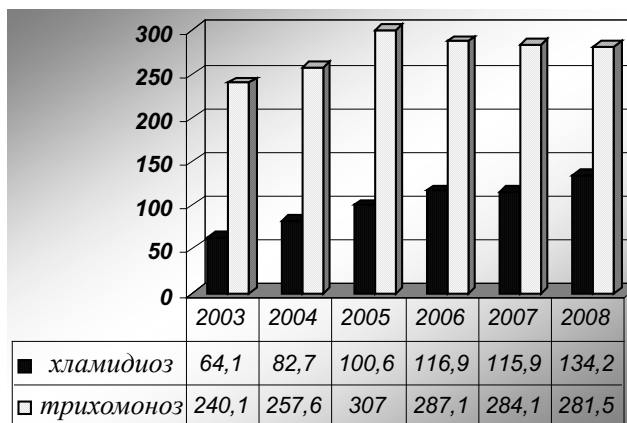


Рис. 3. Заболеваемость урогенитальным хламидиозом и трихомонозом в Харьковской области (на 100 тыс. населения). Для хламидиоза характерен рост по типу линейного тренда – т.е. фаза равномерного эпидемического роста. Для трихомоноза – характерна фаза насыщения (плато) при высоком уровне заболеваемости

терен устойчивый рост по типу линейного тренда – т.е. фаза равномерного эпидемического роста. Для второго – характерна фаза насыщения (плато) при высоком уровне заболеваемости – когда имеются незначительные флюктуации заболеваемости. Нами была проделана попытка наложить эти данные на анализ сексуальных сетей при двух инфекциях для выявления различий и характерных закономерностей.

Основные и демографические характеристики анализируемой выборки представлены в табл. 1. Пятнадцать процентов не имели постоянного

Таблица 1

Характеристика 465 индивидуумами (236 больных хламидиозом и/или трихомонозом и 229 их половых партнеров)

Показатель	Пациенты (n=236)		Партнеры (n=229)		Всего (n=465)		
	n	%	n	%	n	%	
Работают или учатся (%)	193	81,8	202	88,2	395	85,0	
Первый секс до 15 лет	206	87,3	199	86,9	405	87,1	
Количество партнеров	1	149	63,1	149	65,1	298	64,1
	2–3	66	28,0	55	24,0	121	26,0
	≥4	21	8,9	23	10,0	44	9,5
Использование презервативов	Всегда	89	37,7	60	26,2	149	32,0
	Часто	64	27,1	71	31,0	135	29,0
	Иногда	38	16,1	48	21,0	86	18,5
	Никогда	45	19,1	50	21,8	95	20,4
Инфицированность	Трихомонады	207	87,7	112	48,9	319	68,6
	Хламидии	164	69,5	92	40,2	256	55,1
	Трихомонады + Хламидии	135	57,2	69	30,1	204	43,9

Продолжение табл. 1

Показатель		Пациенты (n=236)		Партнеры (n=229)		Всего (n=465)	
		n	%	n	%	n	%
Степень положения в сети	1	146	61,9	89	38,9	235	50,5
	2–3	66	28,0	117	51,1	183	39,4
	4–7	21	8,9	25	10,9	46	9,9
Центральность положения в сети	0	153	64,8	73	31,9	226	48,6
	1–3	64	27,1	115	50,2	179	38,5
	4–12	19	8,1	41	17,9	60	12,9

места учебы или работы (18,2% пациентов 11,8% половых партнеров). Первый секс до 15 лет имели 87% исследуемых, много половых партнеров – до 37% (из них 4 и до семи – около 10%). Менее трети участников исследования регулярно применяли презервативы, а 20% вообще их не использовали. Среди 236 пациентов более половины были одновременно инфицированы *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* одновременно. Среди их половых партнеров таких было около трети.

Анализ сексуальных сетей 465 людей выявил 96 компонентов – отдельных сетей (табл. 2). Две самые большие сети имели 46 и 32 членов, тогда как наименьшие сети состояли из двух человек (37 диад) и трех человек (18 триад). Из обследованных лиц – 78 человек (16,8%) состояли в двух самых больших сетях, в диадах и триадах состояли 128 человек, что составило 28,5%. В сексуальных сетях содержащих от 4 до 24 человек состояло 229 индивидуумов или 55,7% обследованных (табл. 2), (рис. 4, 5).

Таблица 2

Размеры и количество сексуальных сетей, образованных 465 индивидуумами (236 больных хламидиозом и/или трихомонозом и 229 их половых партнеров)

Размер сексуальной сети (количество индивидуумов)	Количество сетей	Количество индивидуумов	Кумулятивное количество сетей	Кумулятивное количество индивидуумов
46	1	46	1	46
32	1	32	2	78
24	1	24	3	102
17	1	17	4	119
14	1	14	5	133
10	1	10	6	143
8	3	24	9	167
7	7	49	16	216
6	6	36	22	252
5	9	45	31	297
4	10	40	41	337
3	18	54	59	391
2	37	74	96	465

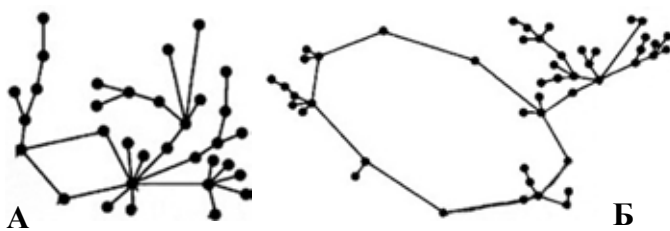


Рис. 4. Две самых больших сексуальные сети – 32 (А) и 46 (Б) членов, в которых состояли 78 человек (16,8%) из 465 обследованных. Эти сети включали преимущественно больных трихомонозом 51 (65,4%)

и лиц со смешанной хламидийно-трихомонадной инфекцией 9 (11,5%). Для данных сетей характерно наличие замкнутых структур, что говорит о поддержании определенного уровня распространенности инфекции в популяции в течение длительного времени. Все члены имеют либо позицию – 2 – периферический член большой сети (степень = 1, центральность ≥ 1); либо позицию 4 – внутри сложного разветвления (степень ≥ 2 , центральность ≥ 1) (см. рис. 2).

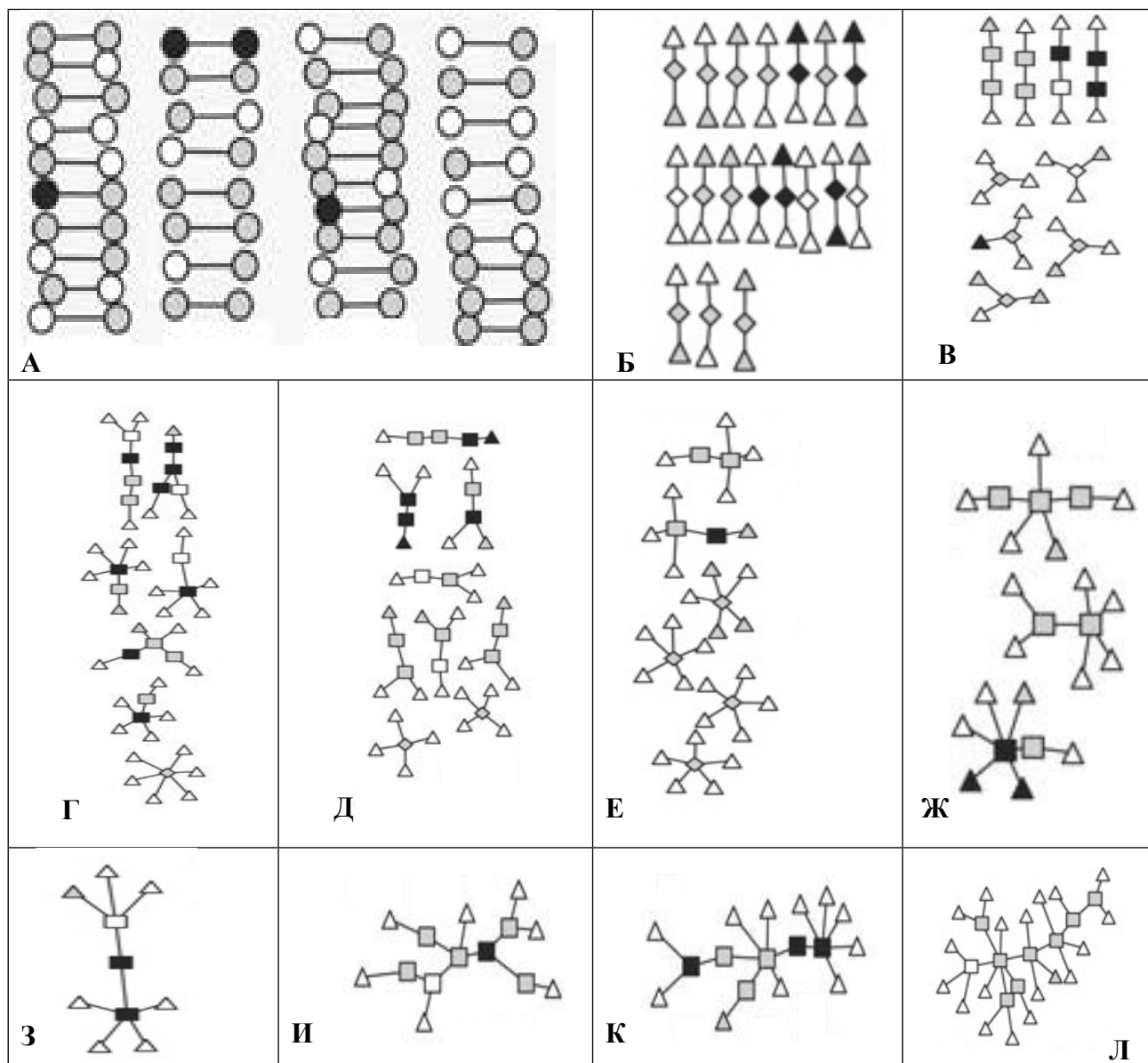


Рис. 5. Сексуальні мережі від 2 до 24 членів, в яких склалися 387 чоловік (83,2%) із 465 обстежених (А-Л). Ці мережі включали переважно хворих хламідіозом і осіб з суміщеною хламідійно-трихомонадною інфекцією. Для них характерно відсутність замкнених структур і наявність лінійних, розгалужених і рідше зіркоподібних структур, що говорить про епідемічну фазу поширення інфекції в популяції в даний час. Більшість членів мають позицію 1 ○ – член діади (ступінь = 1, центральність = 0) або позицію 2 ▲ – периферичний член мережі розміром 3 і більше (ступінь = 1, центральність ≥ 1); рідше зустрічається позиція 3 ◇ – центр зіркоподібного компонента (ступінь ≥ 2 , центральність = 0) і позиція 4 □ – всередині складного розгалуження (ступінь ≥ 2 , центральність ≥ 1). (див. малюнок 2). Шіроким кольором виділені особи, хворі хламідіозом, чорним кольором виділені індивідууми, інфіковані *S. trachomatis* і *T. vaginalis* одночасно. Білий фон означає відсутність інфекції або пацієнт не обстежений (статус невідомий).

Таблиця 3

Пол и возраст индивидуумов в зависимости от размеров сексуальной сети, в которую они входят

Размер компонента (n)	Пол			Средний возраст (лет)	
	М	Ж	Соотношение М/Ж	М	Ж
Большие – от 10 до 46 (n=6)	64	79	0,81	22,6±5,3	20,1±3,7
Средние – от 4 до 8 (n=35)	82	112	0,73	23,7±4,9	21,2±3,2
Малые – от 2 до 3 (n=55)	59	69	0,86	24,9±5,3	23,8±5,7
Всего (n=96)	205	260	0,79	23,9±5,5	22,6±5,1

Таблиця 4

Риск инфицирования хламидиозом и/или трихомонозом в зависимости от положения индивидуума в сексуальной сети

Позиция в сети	Степень*	Центральность*	Размер*	Диаметр*	Форма изображения на рис. 2	Количество		Риск инфицирования хламидиозом и/или трихомонозом – OR (доверительный интервал 95%)†
						n	(%)	
1 Член диады	1	0	2	1	Круг	74	15,9	1,0
2 периферический член сети размером 3 и более	1	≥1	≥3	≥2	Треугольник	114	24,5	4,7 (1,9-14,1)
3 центр звездоподобного компонента	≥2	0	≥3	2	Ромб	85	18,3	7,3 (2,2-21,6)
4 внутри сложного разветвления	≥2	≥1	≥4	≥3	Квадрат	192	41,3	6,7 (2,8-18,9)

* *степень* – количество партнеров у каждого индивидуума;*центральность* – положение в сети по отношению к партнерам партнеров – или количество партнеров у непосредственных партнеров;*размер* – количество индивидуумов в сети;*диаметр* – максимальное количество шагов между любыми двумя членами сети.

† Степень риска (OR – odd ratio), вычисленная с помощью кластерного регрессивного анализа.

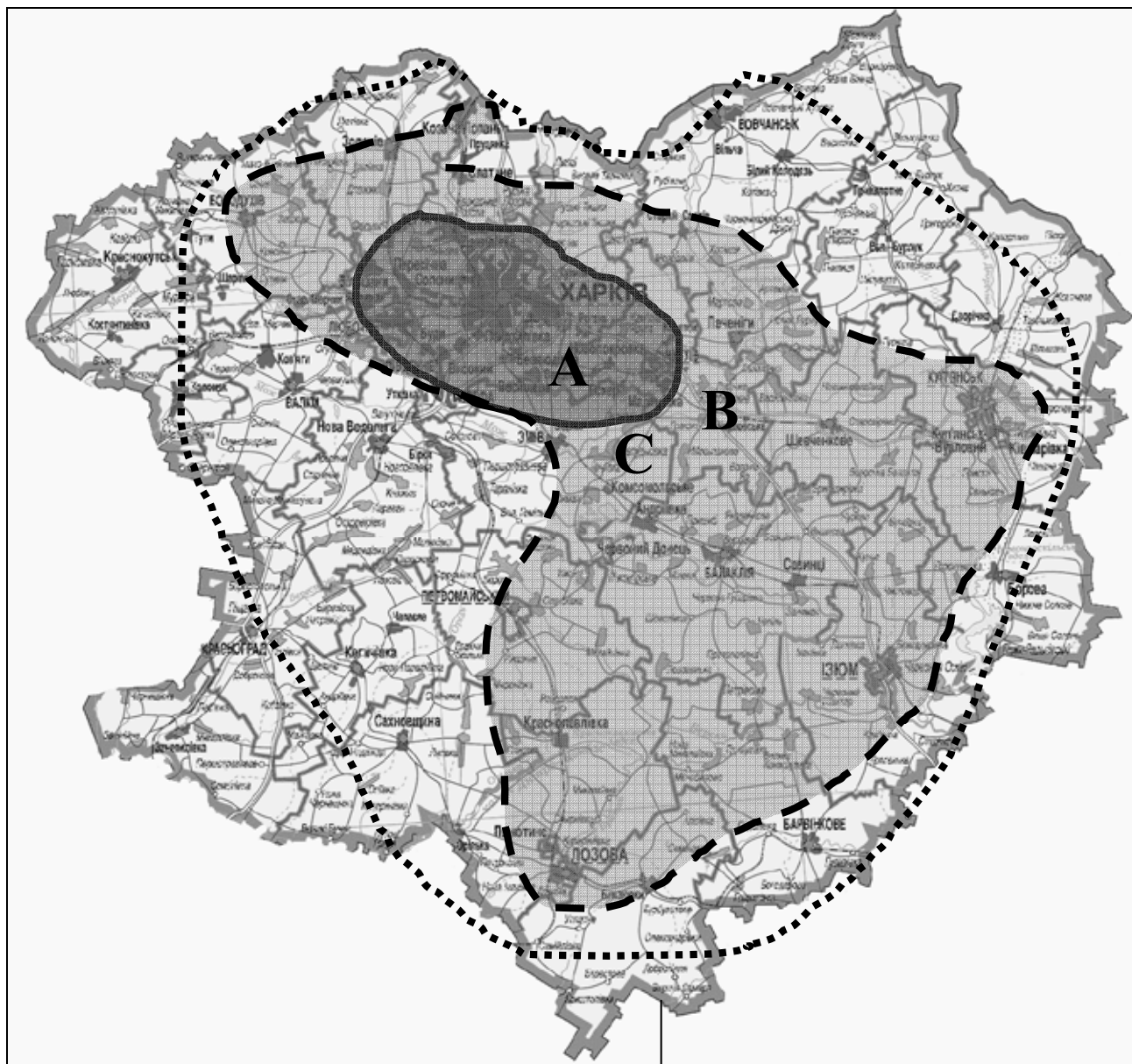


Рис. 6. Територіальне розподілення випадків хламідіозу і трихомоніозу в залежності від розмірів сексуальних мереж. Виконано з допомогою вращення ящиккової діаграми (box plot) по відношенню до точки (центроїде), що відображає центр розподілення місця проживання пацієнтів [Muth]. Для кожного члена сексуальної мережі визначено розмір мережі, для якого будувалися діаграми координат, які в результаті накладення дали розподілення на місцевості. Непереривна лінія (А) – великі мережі (від 10 до 46 осіб); пунктирна лінія (В) – середні мережі (від 4 до 8 осіб); пунктирна лінія (С) – малі мережі (від 2 до 3 осіб); А, В, С – центроїди).

Розподілення пацієнтів за розмірами мережі показало чітку концентрацію великих мереж в обласному центрі та прилеглих пригородах (рис. 6). Середні мережі крім Харківського району охоплюють ряд великих міст обласного підпорядкування. Зона середніх мереж – 4-8 осіб, охоплює міста з населенням понад 50 тис., на південно-сході області – Купянськ, Чугуєв, Балаклія, Ізюм, Лозова. Більшість молоді, що проживає в цих містах, навчається та працює в

обласному центрі, де має соціальні зв'язки та проводить вільний час. Цим пояснюється наявність середніх мереж, як мешканців Харківського району, так і ряду міст обласного підпорядкування. З цих даних очевидно, що без організації профілактичної роботи в цих містах ефективна боротьба з хламідіозом та трихомоніозом неможлива.

Таким чином, на основі отриманих даних ми спробували, з однієї сторони, визначити зна-

чение размеров и структуры сексуальных сетей как индикатора фазы эпидемического процесса при распространении ИППП на данной территории, а с другой – оценить связь между положением в сети и риском инфицирования ИППП. Эти заключения, на наш взгляд, имеют не только чисто научное, но и практическое значение, поскольку позволяют планировать целевые, четко направленные лечебно-диагностические и профилактические мероприятия. Становится понятным, что отслеживание заболеваемости и традиционная диспансерная забота не позволяют в полной мере оценить ситуацию и адекватно реагировать на эпидемию ИППП на местном уровне.

Было показано, что положение данного индивидуума в сексуальной сети в большей степени определяет риск инфицирования ИППП, чем такие показатели как возраст, пол, количество партнеров за последний год и даже степень применения презервативов. В частности, индивидуумы, находящиеся внутри сетей, с двумя и более членами в 5 раз больше подвержены инфицированию хламидиозом и/или трихомонозом, по сравнению с членами диад. Нахождение внутри сети несет большую вероятность заражения независимо от того, находятся они в центре звездоподобного компонента (позиция 3) или внутри разветвления (позиция 4), как это показано на **рисунках 2, 5** и в **таблице 4**. А индивидуумы, имеющие одного партнера, так же имеют высокий риск быть инфицированными, если они находятся на периферии большой сети, поскольку связаны через своего единственного, но полигамного партнера с другими людьми, имеющими много половых связей. Также было показано, что степень центральности не увеличивает риск у тех, кто имеет несколько партнеров. Другими словами, находится ли пациент в центре «звезды» – то есть имеет много моногамных партнеров или в центре разветвления – имеет как моногамных, так и полигамных партнеров риск инфицироваться примерно одинаков ($OR=7,3$ и $OR=6,7$ – отличия не достоверны) (табл. 4).

Это положение можно проиллюстрировать примером из реальной жизни. Мужчина из благополучного социального слоя, имеющий нескольких любовниц, которые ему не изменяют, заражается хламидиозом и трихомонозом с практически такой же вероятностью, как другой мужчина, имеющий множественные связи с проститутками. Практикующему венерологу часто приходится слышать, как пациент сокрушается: «*Как же так? Откуда инфекция? Ведь никто из моих дам, давно не*

имеет других связей. А я с падшими женщинами никогда не общался». В данном случае наличие бессимптомной персистентной инфекции у любой из «его» женщин обеспечивает заражение индивидуума в центре звездоподобной сети (рис. 5).

Данные результаты имеют практическое значение в том смысле, что разработан типология сексуальных сетей, которая определяет риск заражения ИППП отдельных индивидуумов без учета многих социометрических данных, сбор которых сопряжен с техническими трудностями и финансовыми затратами. Можно воздействовать на структуру сетей с помощью различных мероприятий и тем самым снизить риск заражения ИППП. Важным также является установленный нами факт, что наличие одного партнера, даже длительное время, не является показателем низкого риска заражения ИППП, также как общее количество партнеров может не иметь главного, существенного значения в оценке такого риска. Гораздо большее значение имеет, положение в половой социальной сети, которое занимает этот единственный партнер. Поэтому важен не просто сбор полового анамнеза пациента, но и установление его социальных связей, и общение с половыми партнерами – не в форме «вызова» в КВД, а доверительной консультативной беседы в условиях анонимного кабинета или кабинета «Доверие» с последующим построением сексуальной сети и целенаправленным проведением профилактических мероприятий. Структура сети, в особенности ее плотность отражает интенсивность распространения ИППП в данной субпопуляции, которое не выявляется при анализе заболеваемости, даже, на уровне района – заболеваемость в меньших административных единицах не проводится, за исключением отдельных специальных исследований [1].

Высокий показатель заболеваемости не отражает внутренних тенденций – то ли к дальнейшему росту, то ли к стабилизации или спаду. Это можно будет понять ретроспективно – спустя несколько лет. А вот анализ сексуальных сетей позволит оценить эпидемическую фазу уже сейчас и заранее спланировать соответствующие ресурсы. Так при высокой заболеваемости в настоящий момент потенциально низкая интенсивность дальнейшего распространения ИППП ассоциируется с фрагментированными дендритными сетями, не имеющими циклических структур, а высокая интенсивность распространения – с сетями большой плотности и большим количеством циклических микроструктур. В фазе

роста должны преобладать разветвленные сети с большим количеством половых партнеров, в фазе стабилизации – большие циклические структуры, поддерживающие заболеваемость на эндемическом уровне, а в фазе спада – линейные, обрывающиеся структуры. В нашем исследовании это видно на примере трихомоноза и хламидиоза. При трихомонозе имеет место эндемическое «насыщение» при достаточно высокой заболеваемости без дальнейшего роста, но и без тенденции к стабильному падению. При хламидиозе – рост регистрации новых случаев не вполне соответствует преобладающей структуре сексуальных сетей – таким образом «эпидемию» хламидиоза, о которой пишут многие авторы, в значительной степени можно объяснить тем, что система лабораторной диагностики хламидиоза в целом еще не сформировалась на должном уровне. Поэтому статистический рост хламидиоза отражает, в основном, улучшение выявления за счет внедрения новых методов диагностики и прекратится в ближайшем будущем (рис. 3).

Изучение сексуальных сетей поднимает вопрос об универсальности применения теории ядерных групп в эпидемиологии ИППП [13]. Классически считается, что распространение венерических болезней обеспечивается группой населения с высокой половой активностью (core group), без которой инфекция самопроизвольно исчезнет. Впервые эта концепция была предложена *J. A. Yorke* и соавторами в 1978 году на примере эпидемиологии гонореи в США и стала основой при разработке программ по борьбе с ИППП [16]. Эта теория стала очень популярной и удобной для апологетов доминирующей морали, из которой вытекало, что за венерические болезни ответственны маргинальные группы, а не общество в целом и его институты – в частности государство с его системой здравоохранения. Большинство профилактических мероприятий направлено на эти вымышленные и реальные ядерные группы, а воздействие на все население игнорировалось. Как правило, это не давало позитивных результатов. И только изменение поведения всего населения в ряде стран, в основном в связи с угрозой ВИЧ/СПИД привело к существенному стойкому снижению заболеваемости ИППП. Теория сексуальных сетей позволит сосредоточить усилия на тех людях, тех территориях, которые действительно потенциально ответственны за распространение ИППП. Если учитывать только количество партнеров, то можно потерять много пациентов, которые, имея только двух партнеров,

являются ключевыми в формировании локальных эпидемических очагов. Если имеется информация о преобладающих сексуальных сетях, то можно определить что будет более эффективным – воздействовать на ядерные группы – это в случае больших замкнутых сетей с внутренними циклическими структурами – или на все население – при наличии изолированных обрывающихся сетей.

Перспективными задачами теории сексуальных сетей в венерологии является изучение их в контексте отдельных инфекций, поскольку для инфекций, которые заразны в течение длительного периода, передача заболевания может поддерживаться даже в популяциях с относительно низкой частотой смены половых партнеров. Тогда как инфекции, которые менее заразны и передаются только в течение короткого периода, поддерживаются в популяциях с высокой частотой смены половых партнеров [1]. Важно правильно понимать положения, вытекающие из концепции сексуальных сетей в профилактике ИППП. Это значит, что не следует стигматизировать определенные индивидуумы, как это было в случае теории ядерных групп, а оптимизировать целевую профилактическую работу с ними.

ВЫВОДЫ

- Анализ сексуальных сетей является перспективным направлением в эпидемиологии ИППП.
- Размер и структура сексуальных сетей определяет степень, характер и перспективы распространения ИППП не только в данном социуме, но и на определенной территории.
- Позиция индивидуума в сексуальной сети в значительной степени определяет риск инфицирования хламидиями и трихомонадами.
- Необходимо внедрять методику сексуальных сетей в профилактическую работу наряду с конфронтацией и активной патронажной работой.
- При разработке профилактических мероприятий при ИППП необходимо учитывать фазу эпидемического процесса на основе анализа структуры сексуальных сетей – вначале эпидемии сексуальные сети тесно связаны множественными короткими петлями, в эндемической фазе преобладают несвязанные длинные ветвистые структуры.
- В ранней фазе эпидемии необходимо воздействовать, прежде всего, на индивидуумы в центре сетей (патронажная работа, социальная поддержка, консультирование), что окажет быстрое влияние на популяцию в целом, в поздней энде-

мической фазе – эффективней воздействовать на популяцию в целом (информационные и образовательные программы, скрининг).

• Необходимы дальнейшие исследования связи социальных сетей и эпидемического процесса

при ИППП с учетом пола, возраста, социального статуса и культурологических особенностей популяционных групп для разработки цельной концепции борьбы с ИППП в Украине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мавров Г.И., Ярошенко А.А. Географическая концентрация инфекций, передающихся половым путем – неравномерность распространения в условиях крупного города // Дерматология та венерология. – 2008. – № 1(39). – С. 90-116.
2. Чураков А.Н. Анализ социальных сетей // Социологические исследования, № 1. – 2001. – С. 109-121.
3. Aral S.O. Determinants of STD epidemics: implications for phase appropriate intervention strategies // Sex. Transm. Infect. – 2002. – Vol. 78(suppl 1). – P. 3-13.
4. Blanchard J.F. Populations, pathogens and epidemic phases: closing the gap between theory and practice in the prevention of sexually transmitted diseases // Sex. Transm. Infect. – 2002. – Vol. 78 (suppl 1). – P. 183-188.
5. Fichtenberg C. M., Muth S.Q., Brown B., et al. Epidemiology Sexual network position and risk of sexually transmitted infections // Sex. Transm. Infect. 2009. – Vol. 85. – P. 493-498.
6. Johnson K.M., Alarcon J., Watts D. M., et al. Sexual networks of pregnant women with and without HIV infection // AIDS. – 2003. – Vol. 17. – P. 605-612.
7. Klovdahl A.S., Potterat J.J., Woodhouse D.E., et al. Social networks and infectious disease: the Colorado Springs study // Soc. Sci. Med. – 1994. – Vol. 38. – P. 79-88.
8. Muth S.Q., Potterat J.J., Rothenberg R.B. Birds of a feather: using a rotational box plot to assess ascertainment bias // Int. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 29. – P. 899-904.
9. Porter C.A., Thompson D., Erbeling E.J. Differences in demographics and risk factors among men attending public v non-public STD clinics in Baltimore, Maryland // Sex. Transm. Infect. – 2004. – Vol. 80. – P. 488-491.
10. Potterat J. J., Muth S. Q., Rothenberg R. B., et al. Sexual network structure as an indicator of epidemic phase // Sex. Transm. Infect. – 2002. – Vol. 78 (suppl 1). – P. 152-158.
11. Potterat J.J., Rothenberg R.B., Muth S.Q. Network structural dynamics and infectious disease propagation // Int. J. STD / AIDS. – 1999. – Vol. 10. – P. 182-185.
12. Rothenberg R. How a net works. Implications of network structure for the persistence and control of sexually transmitted diseases and HIV // Sex. Transm. Dis. – 2001. – P. 63-68.
13. Ward H. Prevention strategies for sexually transmitted infections: importance of sexual network structure and epidemic phase // Sex. Transm. Infect. – 2007. – Vol. 83 (suppl 1) P. 43-49.
14. Wasserheit J.N., Aral S.O. The dynamic topology of sexually transmitted disease epidemics: implications for prevention strategies // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 174 (Suppl 2). – P. 201-213.
15. Wasserman S., Faust K. Social Network Analysis: Methods and Applications. New York: Cambridge University Press, 1994. 344 p.
16. Yorke J.A., Hethcote W.H.J., Nold A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhoea // Sex. Transm. Dis. – 1978. – Vol. 5. – P. 51-56.

АНАЛІЗ СЕКСУАЛЬНИХ МЕРЕЖ ПРІ ІНФЕКЦІЯХ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ – НОВИЙ НАПРЯМОК ДОСЛІДЖЕНЬ І ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

THE ANALYSIS OF SEXUAL NETWORKS AT THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS - THE NEW DIRECTION OF RESEARCHES AND PRACTICAL ACTIVITIES

Г.І. Мавров, О.Є. Нагорний, Н.В. Кочетова

G.I. Mavrov, A.E. Nagorny, N.V. Kochetova

Резюме. Вивчено сексуальні мережі 465 осіб (205 жінок й 260 чоловіків), пов'язані з поширенням хламідіозу і трихомонозу в Харківській області. Виявлено 96 мереж. Два найбільші – 46 й 32 члени, 37 дияд й 18 тріад. 78 пацієнтів (16,8%) були у двох більших мережах, у діадах і тріадах було 128 чоловік (28,5%). У мережах

Resume. Sexual networks of 465 persons (205 women and 260 men), connected with distribution of a *C. trachomatis* and *T. vaginalis* infections in the Kharkov oblast are studied. 96 networks are revealed. Two big networks – 46 and 32 members, 37 diads and 18 triads. 78 person (16,8%) consisted in two greatest networks, in

від 4 до 24 чоловік – 229 (55,7%). Відзначено концентрацію більших мереж в обласному центрі й прилягаючих передмістях. Положення індивідуума в мережі визначає ризик інфікування *C. trachomatis* й *T. vaginalis*. Структура сексуальних мереж відбиває фазу епідемії – спочатку мережі зв'язні множинними короткими петлями, в ендемічній фазі переважають незв'язані довгі гіллясті структури. В ранній фазі ефективніше впливати на індивідууми в центрі мереж, у пізній фазі – на популяцію в цілому. Необхідні подальші дослідження статевих мереж для розробки нової концепції боротьби з ІПСШ в Україні.

Ключові слова. ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом, хламідіоз, трихомоноз, епідеміологія, соціальні мережі, сексуальні мережі, профілактика.

*diads and triads consisted 128 person (28,5%). In networks from 4 up to 24 person – 229 (55,7%). Concentration of big networks in the oblast center and adjoining suburbs is noted. Position of an individual in a network determines risk of *C. trachomatis* and *T. vaginalis* infections. The structure of sexual networks reflects a phase of epidemic – early in the epidemic phase sexual networks appear densely connected with multiple short loops. In later hyperendemic phases, they appear more loosely connected with a dominance of long branching structures. In an early phase it is more effective to influence on individuals in the center of networks, in a late phase – on a population as a whole. The further researches of sexual networks are necessary for development of the new concept of struggle with STI in Ukraine.*

Keywords. STI – Sexually Transmitted Infections, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, epidemiology, social networks, sexual networks, prophylactics.

КОЖНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА. ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

И.Е. Белик

Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Резюме. *Изложены основные принципы и современные требования ведения больных и выбора базисной терапии при кожной красной волчанке. В зависимости от выраженности воспалительных явлений, активности заболевания и индивидуального статуса больного проводится выбор детерминированной комплексной базисной терапии.*

Ключевые слова: *кожная красная волчанка, ведение, базисная терапия.*

ВВЕДЕНИЕ

Красная волчанка (КВ) – аутоиммунное иммунокомплексное заболевание, хронический рецидивирующий дерматоз, который часто имеет непредсказуемый характер течения и требует регламентированного, индивидуального подхода в ведении больных. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении КВ и определены основные концепции и подходы в ведении этой категории больных, однако, проблема разработки перспективных методов терапии остается актуальной из-за отсутствия четкого понятия об этиопатогенезе заболевания [1,2,5,8,9,16,23]. Стандартные схемы лечения больных КВ основаны на различных направлениях патогенетической терапии заболевания и оказывают иммунодепрессивное, противовоспалительное, фотопротекторное, ангиопротекторное действие [6,7,9,11,12,18]. В ведении больных различными формами кожной красной волчанки (ККВ) используют системную и локальную медикаментозную терапию, эфферентные и физиотерапевтические методы лечения [6,7]. Для достижения ремиссии заболевания больные ККВ вынуждены длительно принимать иммунодепрессанты, приём которых сопровождается множеством побочных эффектов, - это утяжеляет состояние больных и требует назначения дополнительного, корригирующего лечения. У многих больных КВ заболевание часто осложняется сопутствующей патологией различных органов и систем, в связи с чем возникает необходимость детерминированного подхода при назначении лечения [3,8,10,19,20,21,22]. Индивидуальные особен-

ности лечения и течения КВ у каждого больного во многом определяют дальнейший прогноз и ход течения заболевания [3,4,13,23,24]. Поэтому составление программы ведения больного ККВ требует от врача-дерматовенеролога достаточных профессиональных и общемедицинских знаний, соблюдение определенных принципов и правил назначения базисной и сопровождающей терапии, которая должна быть адекватной и достаточной по объему и длительности, а также избирательной, обоснованной индивидуальным статусом больного.

Традиционно программа лечения больных ККВ включает: базисную терапию, сопровождающую корригирующую терапию, альтернативную базисную или базисную вспомогательную терапию, наружное лечение, системную и локальную фотозащиту, физиотерапевтическое и симптоматическое лечение. Базисная терапия (БТ) – это терапия, которая радикально изменяет, модифицирует течение заболевания, переводит болезнь из состояния обострения в состояние ремиссии [5,6,12,15,16]. Современные требования ведения больных КВ предусматривают максимально раннее начало БТ с целью быстрого развития клинического эффекта и индукции ремиссии. В качестве базисных препаратов при ККВ используют «малые» иммунодепрессанты - аминохинолиновые или противомаларийные препараты (ПМП), могут использоваться и глюкокортикостероиды (ГКС) [5,6,9,16].

Противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) – являются основными средствами в лечении больных ККВ, а также СКВ без тяжелых висцеральных поражений с низкой сте-

пенью активности волчаночного процесса на фоне фотосенсибилизации и умеренного поражения кожи и суставов.

Основные фармакодинамические эффекты ПМП:

- Иммунодепрессивное действие:
 - угнетение образования простагландинов;
 - подавление активности лимфоцитов;
 - снижение выделения лимфокинов;
 - блокирование активации системы комплемента и Т-лимфоцитов;
 - торможение хемотаксиса фагоцитарных клеток (подавление процесса аутоенсибилизации и снижение количества аутоенсибилизированных клеток).
- Противовоспалительное и фотодесенсибилизирующее действие:
 - стабилизация клеточных мембран;
 - блокирование выделения лизосомальных ферментов;
 - связывание свободных радикалов.
- Угнетение агрегации эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла.

Применяют:

- *хлорохин (делагил)*, 0,25 г – внутрь в два приема в суточной дозе 1-2 таблетки (0,5 г) или
- *гидроксихлорохин (плаквенил)*, 0,2 г – внутрь в два приема в суточной дозе 2-3 таблетки (0,4 г).

ПМП принимают циклами по 5 или 10 дней с 2-х дневным интервалом на протяжении нескольких месяцев и более (возможно неопределенно долго) для предупреждения развития синдрома отмены и обострения заболевания (при резком прекращении лечения) следует постепенно снижать суточную дозу и кратность приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии ПМП вариантом БТ может быть комплексная базисная терапия (КБТ) – сочетание традиционной монотерапии ПМП per os с внутрикожным введением инъекционных растворов ПМП в очаги дискоидной КВ, при которой отсутствуют побочные эффекты локальной ГКС-терапии, а препарат БТ вводится непосредственно в очаг воспаления [6,12,16].

Показаниями для внутриочагового введения ПМП являются:

- Дискоидные высыпания с выраженной воспалительной инфильтрацией при отсутствии клинического эффекта при проведении стандартной БТ ПМП
- Локализация высыпаний рубцующегося эритематоза на коже волосистой части головы.

В последнем случае анатомо-функциональные особенности кожи волосистой части головы (более выраженный и плотный соединительнотканый каркас, апоневроз и плохое проникновение лекарственных препаратов в очаг воспаления) обуславливают необходимость проведения более длительного медикаментозного лечения и, соответственно, повышение риска возникновения дозозависимых побочных эффектов БТ ПМП. Поэтому, при поражении этого топографического региона для ускорения регресса высыпаний и улучшения переносимости ПМП, показано непосредственное введение «базисного» лекарственного средства в область воспалительной инфильтрации. Наряду с ПМП, для внутриочагового введения используют также ГКС – в этом случае лечение следует проводить осторожно с соблюдением кратности введения, разовой и курсовой дозировки препарата из-за риска развития местной атрофии. Используют внутрикожное введение растворов ПМП (не более 1 мл на 1 см²) и ГКС (не более 1 мл на 2 см²) [1,12,16]:

- 5% раствор хлорохина (делагил); или
- 10% раствор гидроксихлорохина (плаквенил) 1-2 р в неделю;
- дипроспан – внутрикожное введение 5 мг (1 амп) 1 раз в неделю – 2-3 инъекции, затем – 1 раз в 2-4 недели до 5 инъекций;
- метилпреднизолон (депо-медрол, солумедрол) – внутрикожное введение 40 мг метилпреднизолона в/о 1 раз в неделю 1-4 инъекции.

Ведение более сильных препаратов (триамцинолона ацетонид) осложняется быстрым появлением атрофии кожи.

ПМП применяют также в качестве средства профилактики рецидивов КВ в связи с присутствием им выраженным эффектом фотодесенсибилизации, который основан на способности поглощать фотоны солнечного света и блокировании процессов свободнорадикального повреждения биологических мембран и аутоантителобразования [11,14,17]. Как средство профилактики обострения заболевания, особенно в солнечно-активное время года, ПМП применяют по схеме: 1 т в сутки ежедневно, через день, затем 2 раза в неделю в течение 3-6 и более месяцев.

Отсутствие эффекта от проведения стандартной БТ ПМП у больных ККВ может отмечаться у больных с распространенными высыпаниями и поражением более 3 топографических регионов, у больных диссеминированной КВ, волчаночным панникулитом, при подострой ККВ

Сонтеймера (МКБ: L93.1) [1,2,7,9,15,18]. В этом случае с целью индукции ремиссии назначают КБТ с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или системных ГКС. НПВП обладают выраженным противовоспалительным, противоотечным, антитромботическим, ангиопротекторным обезболивающим действием – способствуют стабилизации лизосомальных мембран и снижению проницаемости сосудистой стенки, угнетают воспалительную дезорганизацию соединительной ткани и могут значительно ускорить наступление клинической ремиссии [5].

Показания для назначения НПВП в составе КБТ у больных ККВ:

- Отсутствие клинического эффекта при монотерапии ПМП.
- Распространенные высыпания КВ и выраженная воспалительная реакция сыпи при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунной агрессии.
- Наличие маловыраженных системных проявлений заболевания у больных ККВ (субфебрилитет, артралгии, астенический синдром) при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунной агрессии.

Обычно при КВ используют производные салициловой, мифенамовой кислоты, рофекоксиб и др. Выбор НПВП при КВ ограничен т.к. следует учитывать, что многие препараты этой фармакологической группы (фенилбутазон, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, мелоксикам, кетопрофен, целекоксиб) обладают фотосенсибилизирующим эффектом и могут вызвать фотодинамические реакции и ухудшение течения КВ [6,9,11].

Использование системной ГКС терапии при кожных формах КВ является агрессивным вариантом базисной терапии ККВ. Включение ГКС в состав КБТ у больных ККВ обосновано иммуносупрессивным, противовоспалительным и антиаллергическим свойствами этих препаратов (быстрым уменьшением количества иммуноактивных клеток в очаге воспаления, стабилизацией лизосомальных мембран, блокированием выделения различных БАВ, регрессом клинических проявлений сосудистого воспаления) [14,16]. Назначая системные ГКС необходимо учитывать особенности механизма действия различных ГКС-препаратов со свойственной каждому из них активностью и степенью выраженности иммунодепрессивного и противовоспалительного эффектов [5,6,9,14,16].

Иммунодепрессивное действие ГКС проявляется при введении минимальных, низких и средних доз кортикостероидных препаратов – менее 7,5 мг/сутки и 7,5-30 мг/сутки в пересчете на преднизолон [5,12,16].

Противовоспалительный эффект ГКС (стабилизация лизосомальных мембран, снижение проницаемости сосудистой стенки, угнетение воспалительной дезорганизации соединительной ткани) начинается при приеме более высоких доз ГКС - 30-100 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [5,12,16].

При кожных формах КВ *целью* назначения системных ГКС является подавление процесса аутоантителообразования и получение быстрой адекватной иммуносупрессии, в то время как противовоспалительный эффект ГКС (↓СОЭ, нормализация температурных показателей, уменьшение воспалительных явлений на коже, обезболивающий эффект при наличии артралгий и др.) в данной ситуации является вторичным [5,6].

Показания к комплексной БТ с применением ГКС при ККВ:

- Неэффективность стандартной БТ ПМП.
- Высокая активность и тяжелое течение заболевания – частые и длительные рецидивы волчанки, распространенные поражения кожи с вовлечением в процесс трех и более топографических регионов, глубокие и/или распространенные рубцово-образующие высыпания при резистентности к монотерапии ПМП.
- Наличие у больного лабораторных иммунологических показателей активности аутоиммунного волчаночного процесса в патологических титрах (антиядерные антитела; антитела к нДНК; низкие уровни комплемента СН50, С3, С5, СРБ и др.).

Среди всех ГКС, используемых при ККВ, наибольшим иммунодепрессивным действием (в эквивалентных дозах) обладает метилпреднизолон, затем в порядке убывания следуют: бетаметазон, дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, преднизон. Для получения немедленного и стойкого пролонгированного эффекта у больных ККВ используют сочетанное назначение ПМП с короткой ударной дозой системных ГКС (метилпреднизолон 8-32 мг/сут; дексаметазон 2-5 мг/сут; преднизолон 10-30 мг/сут) с быстрым и постепенным снижением дозировки, по достижении клинического эффекта [5].

Дозы ГКС (per os) в преднизолоновом эквиваленте:

- - 30 мг/день – 1я неделя
- - 20 мг/день – 2я неделя
- -10 мг/день – 3-я неделя (7-10 дней) с последующей отменой препарата при стабильном состоянии.

При необходимости более длительного применения ГКС возможно использование альтернативного режима дозирования ГКС – назначение удвоенной суточной дозы препарата в один приём через день утром после завтрака – такой режим позволяет достичь максимального клинического эффекта при минимальных осложнениях длительной кортикостероидной терапии (угнетение гипофизарно-надпочечниковой секреции, синдром отмены, кушингоид и др.).

С целью *индукции* ремиссии часто применяют инъекционные формы введения быстродействующих и/или пролонгированных ГКС в сочетании со стандартной базисной терапией ПМП.

Применяют:

- Комбинированный препарат бетаметазона (дипроспан, флостерон) – 1 ампл. однократно в/м 1 раз в 10-14 дней 1-5 инъекций в зависимости от реактивности процесса;

- Метилпреднизолон (депо-медрол, солумедрол, метипред) – 40-80 мг метилпреднизолона в/м 1 раз в неделю 1-4 инъекции.

«Большая» иммунодепрессивная терапия (азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, циклофосфамид и т.д.) при ККВ не используется, – при необходимости назначения «большой» супрессивной иммунной терапии – больному следует провести расширенное клинико-лабораторное обследование с целью верификации диагноза СКВ.

Альтернативными или вспомогательными методами БТ являются эфферентные методы терапии (ЭМТ) (плазмаферез, гемосорбция) и системная энзимотерапия (СЭТ) [10,12,16]. Плазмаферез и гемосорбцию используют обычно у больных СКВ с высокой степенью активности иммуновоспалительного процесса при неэффективности адекватной базисной комплексной медикаментозной терапии, а также при развитии люпус-нефрита с нефротическим синдромом и др. тяжелых проявлений заболевания, а также при невозможности применения ГКС и цитостатиков и т.д. Курс лечения ЭМТ составляет 3-5 сеансов с интервалом в 2-3 дня. Включение ЭМТ в КБТ больных СКВ по данным многих исследований [5,6,8,19,22] приводит к клиническому регрессу основных проявлений заболевания и замедляет прогрессирование болезни [5,6,12]. При ККВ

назначение ЭМТ не являются стандартным вариантом БТ и могут быть применены у некоторых больных при наличии противопоказаний к ПМП и ГКС.

Препараты СЭТ усиливают фармакодинамический эффект средств традиционной терапии [3,6,12,14,20,22], и в этой связи дают возможность скорее снизить суточные и курсовые дозы ПМП и ГКС, уменьшить или предотвратить их побочные действия. Системные полиэнзимы содержат сбалансированные смеси энзимов (панкреатин, папаин, бромелаин, химотрипсин, трипсин, липаза, амилаза, рутин), которые оказывают разнонаправленное позитивное метаболическое действие.

Основные фармакодинамические эффекты СЭТ[12]:

- снижение продукции и ускорение элиминации ЦИК;
- снижение активности системы комплемента;
- подавление образования иммунных депозитов в тканях;
- выраженный интерферогенный эффект;
- регуляция уровня цитокинов;
- улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови;
- регулирующее влияние на активность печеночных трансаминаз и равновесие плазменных липидов.

Применяют:

- Вобензим внутрь по 5-10 драже 3 р/сут за 30 мин до еды до достижения клинической ремиссии.

- Флогензим внутрь – 6 таб/сут – по 2 таб 3 р/сут или по 3 таб 2 р/сут за 30-60 мин до еды до достижения клинической ремиссии.

Таким образом, современные требования к назначению БТ при ККВ предполагают:

1. Максимально раннее начало базисной терапии ПМП (учитывают, что максимальный клинический эффект ПМП запаздывает на 1 месяц).

2. Длительный прием «базисного препарата» (после достижения клинической ремиссии эффективный «базисный препарат» не отменяют, а продолжают его прием в поддерживающей дозе в течение 3-6 месяцев и более до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии).

3. Комбинированное применение ПМП с НПВП, СЭТ у больных с выраженной воспалительной реакцией сыпи, при наличии артралгий, увеличении СОЭ, субфебрилитета, также для усиления противовоспалительного эффекта стандартной базисной монотерапии ПМП у больных с распространенными высыпаниями,

4. Проведение КБТ (сочетание монотерапии ПМП с другими средствами БТ или замена одного ПМП на другой) у больных с наличием лабораторных иммунологических признаков активности заболевания, отсутствии эффекта от стандартного лечения:

4.1. - использование комбинации двух ПМП до достижения неполной клинической ремиссии с дальнейшим возвратом на монотерапию ПМП;

4.2. - с очетание ПМП с ГКС в дозе 10-30 мг/сутки в преднизолоновом эквиваленте;

4.3.- сочетание ПМП с СЭТ;

4.4.- сочетание ПМП с ЭМТ.

5. Обязательное назначение, наряду с БТ, сопровождающей корригирующей терапии, направленной на коррекцию возникающих побочных эффектов БТ и метаболических нарушений, характерных для КВ (детоксиканты и гепатопротекторы, фотопротекторы и ангиопротекторы)

ЛИТЕРАТУРА

1. Белік І.Ю. Патогенетичні основи та принципи ведення хворих на хронічний червоний вовчак з використанням метаболічної терапії /Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. – Харків – 2007. – 38 с.

2. Болотная Л.А. Кожа и слизистые / В кн.: Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка.-Донецк: Регион, 2003. – С. 275-289.

3. Болотная Л.А., Сидельник В.М. Эффективность гиполипидемической терапии больных хронической красной волчанкой // Дерматология та венерология. – 2005. – №1 (27). – С. 48-51.

4. Ван Вэй Ш Ч.В., Айертон-Джонс К. Секреты питания / Пер с англ. – М. – СПб: «Издательство Бином» – «Издательство «Диалект», 2006. – 320 с.

5. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. – Донецк: Регион, 2003. – 464 с.

6. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти; пер с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.

7. Иванова М.М. Системная красная волчанка / В кн. Ревматические болезни / Под ред. В.А.Насоновой и Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 160-172.

8. Иванова М.М., Каратаев Д.Е., Лучихина Е.Л. Основные методы и индивидуализированные программы лечения больных системной красной волчанкой // Клини. мед.-2000.-Т.78, №5.-С.45-49.

9. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – Киев: «Катран груп». – 2002. – 214 с.

10. Кошевенко Ю.Н. Перспективы применения системной энзимотерапии при красной волчанке // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – №4. – С. 51-58.

11. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей /Под ред. А.Л. Машкиллейсона.– М.: Медицина, 1990.– 560 с.

12. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей и студентов. – Харьков: «Факт». – 2007. – 791с.

13. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; под общ. ред. В.Т. Ивашкина – М.: «Литтера», 2007. – 1056 с.

14. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной – М. «Литтера», 2005. – 882 с.

15. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / За ред. І.І. Маврова // «Довідник лікаря Дерматолог.Венеролог». – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 344 с.

16. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей в двух томах. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – Т. 1 – 904 с.

17. Самсонов В.А., Знаменская Л.Ф., Данилова А.А. и др. Фотозащитные средства у больных красной волчанкой и розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 3. – С. 42-44.

18. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 1994. – 543 с.

19. Синяченко О.В., Стефаненко Е.П., Ермолаева М.В. Содержание микроэлементов в волосах больных системной красной волчанкой //Дерматология та венерология. – 2009. – № 3. – С. 27-32.

20. Тищенко Л.Д., Бучина О.В. Рациональная витаминотерапия больных красной волчанкой // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 4. – С. 40-42.

21. Cohen M.R., Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol.-1999.-Vol.21.-P.1665-1669.

22. Das. U.N. Oxidants, anti-oxidants, essential fatty acids, eicosanoids, cytokines, gene/oncogene expression and apoptosis in systemic lupus erythematosus. // J. Assoc. Physicians India. – 1998. – Vol. 46, № 7. – P. 630-634.

23. Norris D.A., Benion S.D., David-Bajar R.M. Pathomechanism of cutaneous lupus erythematosus / In.: Dubois' lupus erythematosus / Ed. D.J.Wallace, B.H.Hahn. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. – P. 549-567.

24. Vanholder R., De Keyser F., Kips J. et al. The pathophysiology of lupus erythematosus //Eur. J. Dermat.– 1998.– Vol. 1. – P. 4-7.

**ШКІРНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.
ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ
БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ**

**CUTANEOUS LUPUS
ERYTHEMATOSUS. BASE
OF TREATMENT**

І.Ю. Бєлік

I.U. Byelik

Резюме. *Визначено основні принципи й сучасні вимоги ведення хворих і вибору базисної терапії при шкірному червоному вовчаку. Залежно від виразності запальних явищ, активності захворювання й індивідуального статусу хворого відбувається вибір детермінованої комплексної базисної терапії.*

Resume. *The main demands to management and base of treatment peculiarity in lupus erythematosus patients determined. The complex basic therapy depends of the expressiveness, degree of inflammation in lupus erythematosus lesions, disease activity and individual status of CLE patients.*

Ключові слова: *шкірний червоний вовчак, ведення, базисна терапія.*

Keywords: *cutaneous lupus erythematosus (CLE), management, base of treatment.*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУВ УМОВНО-ЗДОРОВИХ МЕШКАНЦІВ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ І ХРОНІЧНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

В.В. Савенкова, Е.М. Солошенко, Т.П. Ярмак

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України»

Резюме. Представлені дані вивчення стану імунного гомеостазу в умовно-здорових мешканців великого промислового регіону та у хворих на обмежену склеродермію і хронічний червоний вовчак. Результати імунологічних досліджень у перших свідчать про потенційну загрозу розвитку імунопатологічних, у тому числі автоімунних станів, у других – спостерігалася виразна Т-лімфопенія з дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів на фоні процесів активації і підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу і зниження кількості молекул клітинної адгезії ICAM-1, що призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів відносно В-клітин з подальшою активацією та збільшенням кількості останніх. Виявлено підвищення рівнів імуноглобуліну G, ЦІК і ЦІК константи, автоантитіл до ДНК. Встановлені зміни відображають активність автоімунного патологічного процесу і потребують відповідної корекції.

Ключові слова: умовно-здорові мешканці, обмежена склеродермія, хронічний червоний вовчак, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, Харківська область.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема донологічної діагностики і лікування хворих на обмежену склеродермію (ОСД) та хронічний червоний вовчак (ХЧВ), що мешкають у великому промисловому регіоні, актуальна і практично значуща. Це пов'язано як зі збільшенням хворих на цю патологію, особливо тих, які мають розповсюджений перебіг та торпідні до традиційної терапії форми, так і зі зростанням кількості супутньої патології у них. Розвиток та негативний патоморфоз захворювань, що спостерігаються в теперішній час, пов'язані із впливом несприятливих чинників довкілля, які призводять до змін гомеостазу, зокрема до гіперактивації різних ланок системи Т- і В-лімфоцитів, підвищення продукції автоантитіл і утворення імунних комплексів, що полягає в основній гіпотезі патогенезу ОСД та ХЧВ.

Враховуючи вищевказане, метою нашої роботи була оцінка клітинного і гуморального імунітетів та визначення діагностичних маркерів імунологічних порушень як в умовно-здорових, так

і хворих на ОСД і ХЧВ, мешканців Харківської області, які дозволяють оцінити ступінь тяжкості захворювання і призначити адекватну комплексну терапію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України» під нашим спостереженням знаходилися 282 мешканці Харківської області, з яких було: 32 умовно-здорових пацієнти (12 чоловіків і 20 жінок) у середньому віці $39 \pm 5,3$ року; 174 хворих на ОСД (39 чоловіків і 135 жінок), у середньому віці $42,2 \pm 1,3$ року; 76 хворих на ХЧВ (35 чоловіків і 41 жінка), у середньому віці $46,3 \pm 2,1$ року.

Серед хворих на ОСД за нозологічними формами було: 149 (85,6 %) хворих на бляшкову склеродермію, 5 (2,9 %) – на лінійну склеродермію, 12 (6,9 %) – на ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єрїні, 8 (4,6 %) – на склероатрофічний ліхен. Клінічні форми ХЧВ були різними,

серед яких домінували: 40 хворих (52,6 %) на дискоїдний червоний вовчак, 27 хворих (35,6%) – на дисемінований червоний вовчак, 9 хворих (11,8 %) – на відцентрову еритему Бієтта.

Діагнози встановлювали на підставі скарг, анамнезів хвороби та життя, об'єктивного та локального статусів та даних загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень [3, 8]. Для виключення хворих із системним захворюванням сполучної тканини використовували рекомендації Європейської протиревматичної ліги щодо діагнозу та ведення хворих [4].

Моніторинг стану системи клітинного імунітету оцінювали методом імунофенотипування з використанням специфічних моноклональних антитіл (МКА) до поверхневих молекул CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD54, CD95 фірми ТОВ «Науково-виробничий центр «Медбіоспектр» (Москва) [7].

Визначення Ат до ДНК (нативної, денатурованої, формалінізованої) проводили імуноферментним методом на наборах «Антитіла до ДНК – ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові визначали імуноферментним методом на наборах «Імуноглобуліни А, М, G – ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Визначення концентрації циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) проводили за методом Ю.А. Гриневича та А.Н. Алферова (1981) [1].

Визначення константи ЦІК проводили за методом Н.А. Константинової (1986) [5].

У роботі обчислювали значення середньої арифметичної (М), середнього квадратичного відхилення (G), похибки визначення середньої арифметичної (m). За допомогою t-критерію Ст'юдента-Фішера визначали достовірність розходжень (p) порівнюваних групових середніх величин показників імунного статусу [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз імунологічного статусу умовно-здорових добровольців дозволив виявити збіг рівнів найбільш значимих поверхневих рецепторів, таких як: CD3⁺ (загальні Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери/індуктори), CD8⁺ (Т-кілери/супресори), CD16⁺ (натуральні кілери – NK), CD20⁺ (В-клітини), імунорегуляторного індексу з даними по групі «норма» Міжнародної комісії експертів з диференційованих антигенів лейкоцитів людини (табл. 1) [9, 10]. Разом з тим, спостерігали підвищення рівнів таких поверхневих рецепторів, як

активаторів інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) CD25⁺ на 25 %, рецепторів апоптозу CD95⁺ на 34,9 %, у той час як кількість молекул адгезії ендотеліальних клітин CD54⁺ знижувалася у 1,3 разу.

Таблиця 1

Характеристика вмісту імунокомпетентних клітин та Іg А, М, G в умовно-здорових мешканців Харківської області

Показник	Норма міжнародної комісії експертів	Умовно-здорові добровольці Харківського регіону, n = 32
CD3	72,0 ± 7,0	70,5 ± 1,5
CD4	42,7 ± 5,0	45,6 ± 1,2
CD8	22,1 ± 4,0	20,7 ± 0,6
CD4/CD8	2,01 ± 0,08	1,95 ± 0,06
CD16	12,6 ± 6,0	13,7 ± 0,85
CD20	9,3 ± 5,3	11,0 ± 0,4
CD25	5,11 ± 0,51*	6,39 ± 0,48*
CD54	31,2 ± 1,72*	24,0 ± 1,1*
CD95	11,71 ± 1,65*	15,8 ± 0,5*
Ig A	1,65 ± 0,06	1,68 ± 0,07
Ig M	0,90 ± 0,05	0,95 ± 0,05
Ig G	8,37 ± 0,39	9,89 ± 0,41*

Примітка. * – відміни між показниками достовірні (p < 0,05).

Як видно з даних, представлених у табл. 1, серед умовно-здорових мешканців Харківської області виявлені нові дані щодо порушення імунітету. У них же встановлено зменшення кількості у 1,3 разу клітин CD54⁺ – молекул міжклітинної адгезії, ICAM 1 – Intercellular Adhesion Molecule, що є поверхневими антигенами активованих В-лімфоцитів, що свідчило про істотне зниження ступеня кооперативної взаємодії клітин системи імунобіологічного нагляду (ІБН) при дії антигенного стимулу, а також про зменшення ефективності стимуляції клітин системи ІБН антигенними і неантигенними факторами.

Спостерігали підвищення кількості рецепторів лімфоцитів – активаторів експресії інтерлейкіну-2 (CD25⁺) і рецепторів апоптозу CD95⁺ відповідно на 25,0 % і 34,9 %, які опосередковують сигнал до початку апоптозу і відіграють істотну роль у підтримці гомеостазу як системи ІБН, так і інших клітинних генерацій Т-лімфоцитів. Це вказувало на наявність Т-лімфоцитів, які потенційно готові

до вступу в процес апоптозу, а також до активації функції Т-хелперів і В-лімфоцитів у практично здорових людей, які постійно проживають в умовах Харківського мегаполіса.

Вміст Ig A та Ig M у сироватці крові умовно-здорових жителів Харківського мегаполісу був близьким до діапазонів норми. Щодо вмісту Ig G, то він рееструвався підвищеним порівняно з міжнародною нормою, що вказувало на активне вироблення Ат у організмі і свідчило про наявність хронічних запальних процесів.

Отримані на даному етапі роботи факти вказують на те, що у мешканців м. Харкова і Харківської області існує істотна потенційна загроза розвитку різних імунопатологічних станів (імунодефіцитів, алергії, хвороб імунної автоагресії, патологічної толерантності та ін.), а також їх небезпечних ускладнень (новоутворень, інфекційних хвороб, екстремальних станів). Звідси випливає важливий висновок про необхідність постійного моніторингу діагностично значущих показників стану системи ІБН у людей, які тривалий час проживають в умовах мегаполіса.

Для характеристик імунологічного статусу хворих на ОСД нами було проведено оцінку вмісту диференційованих лімфоцитів і дано порівняльний аналіз із групою контролю (табл. 2 і 3).

При оцінці результатів імунологічного дослідження крові у хворих на ОСД порівняно зі здоровими особами групи контролю було виявлено статистично значиме зниження вмісту загальних лімфоцитів CD3⁺, Т-хелперів CD4⁺, молекул клітинної адгезії CD54⁺ і достовірне підвищення кількості В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів-супресорів – CD8⁺, натуральних кілерів – CD16⁺, активаторів експресії CD25⁺, рецепторів апоптозу CD95⁺ на фоні нормальної кількості лейкоцитів. Загальний рівень лімфоцитів у хворих на ОСД у відносній кількості реестрували підвищеним, а Т-лімфоцитів – зниженим. Особливо значимо була знижена кількість Т-хелперів, які запускають систему імунітету після інформації про антигени від макрофагів. Виявлено підвищений рівень кластерів диференціювання CD25 до рецепторів інтерлейкіну-2, який індукує активність Т-хелперів та посилює активність В-лімфоцитів. Особливо звертало на себе увагу значне підвищення кластерів диференціювання індукуючих апоптоз лімфоцитів CD95. Таким чином, аналіз імунологічних показників свідчив, що ОСД характеризується пригніченням Т-системи імунітету і активацією В-системи імунітету, зниженням кількості молекул міжклітинної адгезії ендотелію, що сприяє плазматичному про-

сочуванню, фібриноідному набряку та некрозу стінок судин і оточуючих тканин, руйнуванню сполучної тканини та розвитку васкуліту.

Таблиця 2

Характеристика вмісту імунокомпетентних клітин у сироватці крові хворих на ОСД

Показники	Хворі на ОСД	Контрольна група
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,0 \pm 0,18 [*]	5,93 \pm 0,39
Лімфоцити, %	36,8 \pm 1,1 [*]	30,1 \pm 1,4
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,82 \pm 0,07	1,82 \pm 0,15
CD3	64,4 \pm 1,0 [*]	70,5 \pm 1,5
CD4	33,5 \pm 1,0 [*]	45,6 \pm 1,2
CD4/CD8	1,41 \pm 0,24 [*]	2,21 \pm 0,36
CD8	26,1 \pm 0,4 [*]	20,7 \pm 0,6
CD16	17,8 \pm 0,5 [*]	13,7 \pm 0,85
CD20	15,0 \pm 0,4 [*]	11,0 \pm 0,4
CD25	12,8 \pm 0,3 [*]	6,39 \pm 0,48
CD54	11,9 \pm 2,26 [*]	24,0 \pm 1,1
CD95	23,9 \pm 0,8 [*]	15,8 \pm 0,5

Примітки: ^{*} – відміни між показниками контрольної групи та хворих на ОСД достовірні ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Характеристика показників гуморального імунітету в сироватці крові хворих на ОСД

Показники	Хворі на ОСД	Контрольна група
Ig A, г/л	1,75 \pm 0,03	1,68 \pm 0,07
Ig M, г/л	0,98 \pm 0,03	0,95 \pm 0,05
Ig G, г/л	13,9 \pm 0,3 [*]	9,89 \pm 0,41
ЦІК, у.о.	105,0 \pm 7,8 [*]	85,7 \pm 4,6
ЦІК константа	1,65 \pm 0,08 [*]	1,35 \pm 0,10
Ат до ДНК (нативні), індекс реакції	1,83 \pm 0,05 [*]	1,44 \pm 0,06
Ат до ДНК (денатуровані), індекс реакції	2,09 \pm 0,11 [*]	1,56 \pm 0,08
Ат до ДНК (формалінізовані), індекс реакції	3,07 \pm 0,25 [*]	1,8 \pm 0,06

Примітки: ^{*} – відміни між показниками контрольної групи та хворих на ОСД достовірні ($p < 0,05$)

Що стосується пацієнтів з ХЧВ, то зміни системи імунітету у цих хворих були подібні змінам

його при ОСД (табл. 4 і 5). Зокрема, загальна кількість Т-лімфоцитів була знижена порівняно з нормою, як і кількість Т-хелперів, а кількість натуральних кілерів (НК-клітин) – підвищена. Між тим, слід зазначити, що при одноманітній траєкторії змін Т- та В-систем імунітету при ОСД та ХЧВ, зміни імунітету при останньому були більш виразними.

Таблиця 4

Характеристика даних вмісту імунокомпетентних клітин у хворих на ХЧВ

	Хворі на ХЧВ	Контрольна група
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,58 \pm 0,49	5,93 \pm 0,39
Лімфоцити, %	33,5 \pm 2,1	30,1 \pm 1,9
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,79 \pm 0,15	1,82 \pm 0,15
CD3	65,8 \pm 1,5 [*]	70,5 \pm 1,8
CD4	37,7 \pm 1,7 [*]	45,6 \pm 2,2
CD8	26,8 \pm 0,8 [*]	20,7 \pm 0,6
CD4/CD8	1,42 \pm 0,23 [*]	2,20 \pm 0,28
CD16	19,7 \pm 0,8 [*]	13,7 \pm 0,85
CD20	17,4 \pm 2,6 [*]	11,0 \pm 1,4
CD25	12,1 \pm 0,7 [*]	6,39 \pm 0,48
CD54	10,4 \pm 2,7 [*]	24,0 \pm 3,2
CD95	25,2 \pm 1,4 [*]	15,8 \pm 1,2

Примітки: ^{*} – відміни між показниками контрольної групи та хворих на ХЧВ достовірні ($p < 0,05$).

Показник імунорегуляторного індексу реєструвався достовірно зниженим як у пацієнтів з ОСД, так і з ХЧВ.

Маркер апоптозу CD95⁺ у хворих на ОСД і ХЧВ був збільшений відповідно у 1,5 та 1,6 разу, а активатор експресії інтерлейкіну-2 CD25 у хворих на ОСД і ХЧВ відповідно у 2 і 1,9 разу.

Кількість адгезивних молекул ендотеліну судин CD54⁺ при ОСД менша у 2 рази, а при ХЧВ у 2,3 разу, ніж у контрольній групі.

Виконані дослідження засвідчують однотипні зміни у фенотипі лімфоцитів при обох захворюваннях – ОСД та ХЧВ, що проявляється загальною Т-лімфопенією зі зниженням кількості Т-хелперів (CD4⁺) на фоні збільшення кількості цитотоксичних Т-супресорів (CD8⁺), природних кілерів (CD16⁺) та активацією і збільшенням кількості В-клітин. Наявність вираженої Т-лімфопенії з дисбалансом субпопуляції лімфоцитів при цих

захворюваннях на фоні розвитку процесу активації і підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів відносно В-клітин з подальшою активацією останніх (табл. 2 і 4).

Таблиця 5

Характеристика даних вмісту показників гуморального імунітету у хворих на ХЧВ

Показники	Хворі на ХЧВ	Контрольна група
Ig A, г/л	1,73 \pm 0,06	1,68 \pm 0,07
Ig M, г/л	1,16 \pm 0,05 [*]	0,95 \pm 0,05
Ig G, г/л	13,6 \pm 0,5 [*]	9,89 \pm 0,41
ЦІК, у.о.	119,0 \pm 5,2 [*]	85,7 \pm 4,6
ЦІК константа	1,85 \pm 0,09 [*]	1,35 \pm 0,10
Ат до ДНК (нативні), індекс реакції	1,99 \pm 0,11 [*]	1,44 \pm 0,06
Ат до ДНК (денатуровані), індекс реакції	2,99 \pm 0,14 [*]	1,56 \pm 0,08
Ат до ДНК (формалінізовані), індекс реакції	3,05 \pm 0,22 [*]	1,8 \pm 0,06

Примітки: ^{*} – відміни між показниками контрольної групи та хворих на ХЧВ достовірні ($p < 0,05$).

При порівняльному аналізі стану гуморального імунітету при ОСД і ХЧВ встановлено однотипові порушення, що проявлялося підвищенням Ig G, ЦІК, ЦІК константи, Ат до ДНК (нативні, денатуровані, формалінізовані) ($p < 0,05$) (табл. 3 і 5). Підвищення рівнів Ig G можна пов'язати, по-перше, з їх головною функцією антигенного рецептора В-лімфоцитів при хронічних запальних процесах, а по-друге, з участю Ig G-Ат у розвитку автоімунних захворювань та у процесах диференціації лімфоцитів, що ми і спостерігали в нашій роботі [2].

У хворих на ХЧВ відзначалося достовірне підвищення вмісту Ig M ($p < 0,05$), які відіграють важливу роль у протимікробному імунітеті, бо першими з'являються після антигенного подразнення. При цьому, спостережене нами підвищення рівня Ig M у хворих на ХЧВ корелювало з визначеними загостреннями захворювання в осінньовесняний період, що, як правило, відбувається на фоні розвитку сезонних застудних захворювань.

У результаті проведеного аналізу відзначали характерну для хворих на ОСД та ХЧВ функціональну недостатність Т-клітинної ланки імунної системи та активацію В-системи імунітету, що

призводить до підвищення рівнів ЦІК у 1,2 разу у пацієнтів з ОСД та у 1,4 разу у хворих на ХЧВ.

Відомо, що після поглинання ЦІК нейтрофілами відбувається дегрануляція останніх, що призводить до деструкції колагену і руйнування базальної мембрани епідермісу і судин, а це, у свою чергу, сприяє набуттю пошкодженими тканинами антигенних властивостей, утворенню автоантитіл і нових імунних комплексів, серед яких найбільш токсичними є ЦІК середніх і малих розмірів, бо вони можуть проходити через судинну стінку і відкладатися у тканинах, спричиняючи запалення. За визначенням вмісту «патогенних ЦІК» можна характеризувати тяжкість хвороби і прогнозувати її перебіг, що ми й рестрували – збільшення рівнів ЦІК корелювало з тяжкістю хвороби.

У ході дослідження у хворих на ОСД спостерігалось достовірне підвищення рівнів Ат до нативної ДНК на 27 %, а у хворих на ХЧВ – на 38 %. Автоантитіла до ДНК відіграють ключову роль у патогенезі ОСД та ХЧВ, особливо нативні Ат, що формуються до ядерної дволанцюгової ДНК. Ці автоантитіла активно втручаються в різні ланки патогенезу захворювань, у тому числі в регуляцію апоптозу та механізми опосередкованої Ат-цитотоксичності у цілому. Динаміка коливань у крові вмісту ДНК-зв'язуючих автоантитіл може бути не тільки серодіагностичним маркером захворювання сполучної тканини, але й мати велике значення для контролю за результатами ефективності терапії та моніторингу активності захворювання.

Найбільш високими виявляли рівні денатурованих та формалінованих Ат до ДНК, що пов'язане з їх участю в патогенезі хвороб сполучної тканини з імунними порушеннями.

Так, значне підвищення рівня денатурованих Ат у хворих на ОСД та ХЧВ рестрували відповідно на 34 % і 92 %, що може розцінюватися як додатковий маркер для визначення активності запального процесу.

Досліджувані нами формаліновані Ат до ДНК широко зустрічаються, як при нормі, так і при різних інфекційних, бактеріальних, вірусних, хронічних, запальних процесах, таких як туберкульоз, сифіліс та інші. Їх високий рівень змушує лікаря до пошуку у хворого супутньої хронічної патології. Нами встановлено виражене підвищення рівня формалінованих Ат до ДНК у хворих на ОСД та ХЧВ відповідно в 1,70 і 1,69 разу. При цьому, у 75 % обстежених із супутньою гострою та хронічною патологією даний показник

був підвищеним. Підвищення рівнів формалінованих Ат до ДНК корелювало зі ступенем виразності супутнього запального і основного патологічного процесів.

Таким чином, у процесі роботи визначено, що у хворих на ОСД та ХЧВ спостерігаються односпрямовані зміни імунної системи з виразною Т-лімфопенією і дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$) на фоні процесу активації і підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу, що підтверджувалося збільшенням кількості $CD95^+$ відповідно у 1,5 і 1,6 разу і зниженням кількості молекул клітинної адгезії ICAM-1 ($CD54^+$) відповідно у 2,0 і 2,3 разу, що призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів над В-клітинами. Зміни у клітинному імунитеті та в подальшому активація В-системи імунітету відображають активність автоімунного патологічного процесу і потребують медикаментозної корекції.

ВИСНОВКИ

1. Імунологічний статус клінічно умовно-здорових мешканців Харківської області характеризується збільшенням кількості лімфоцитів, потенційно готових до вступу в процес апоптозу – $CD95^+$ – у 1,35 разу, зменшенням у 1,3 разу кількості адгезивних молекул $CD54^+$, що свідчить як про істотну потенційну погрозу розвитку імунopatологічних, у тому числі автоімунних станів, так і про можливість розвитку небезпечних ускладнень. Це диктує необхідність постійного моніторингу цих показників клітинного стану системи ІБН у людей, які тривалий час проживають в умовах крупного промислового регіону.

2. У хворих на ОСД та ХЧВ спостерігається виразна Т-лімфопенія ($CD3^+$) з дисбалансом субпопуляції лімфоцитів ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$) на фоні процесу активації і підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу (збільшення $CD95^+$ – у 1,5 і 1,6 разу відповідно), зниження кількості молекул клітинної адгезії ICAM-1 ($CD54^+$) у 2,0 і 2,3 разу відповідно, що призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів відносно В-клітин з подальшою їх активацією.

3. У всіх хворих встановлено підвищення рівнів імуноглобулінів G, ЦІК і ЦІК константи, автоантитіл до ДНК (нативної, денатурованої, формалінованої), а у хворих на ХЧВ ще й рівнів Ig M. Зазначені показники корелюють із ступенем тяжкості захворювання і тяжкістю супутньої патології, що потребує дослідження у їх динаміці перебігу хвороби та диспансерного моніторингу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 604 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
4. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – К., 2002. – 244 с.
5. Константинова Н.А. Оценка патогенных и непатогенных иммунных комплексов. – М.: Метод. рекомендации МЗ СССР, 1986.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морин, 2000. – 320 с.
7. Лимфоциты / Под ред. Дж. Клауса. – М., 1990.
8. Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / За ред. І.І. Маврова // Довідник лікаря «Дерматолог-Венеролог». – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 344 с.
9. Antigen Expression by Cell Type // 6-th International Work shop and Conference of Leucocyte Differentiation Antigens. – 1996. – Vol. 3. – P. 56-63.
10. CD Antigens 1996 / T. Kishimoto, S. Goyert, H. Kikutani et al // Blood. – 1997. – Vol. 89, N 10. – P. 3502.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА
У УСЛОВНО-ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ
ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ И БОЛЬНЫХ
ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКОЙ**

**В.В. Савенкова, Э.Н. Солошенко,
Т.П. Ярмак**

Резюме. Представлены данные изучения состояния иммунного гомеостаза у условно-здоровых жителей большого промышленного региона и больных ограниченной склеродермией и хронической красной волчанкой. Результаты иммунологических исследований у первых свидетельствуют о потенциальной угрозе развития иммунопатологических, в том числе аутоиммунных состояний, у вторых – наблюдается выраженная Т-лимфопения с дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов на фоне процессов активации и повышенной склонности лимфоцитов крови к апоптозу и снижения количества молекул клеточной адгезии ICAM-1, что приводит к потере контроля Т-лимфоцитов относительно В-клеток с дальнейшей активацией и увеличением количества последних. Выявлено повышение уровней иммуноглобулина G, ЦИК и ЦИК константы, аутоантител к ДНК. Установленные изменения отображают активность

**COMPARATIVE ANALYSIS
OF IMMUNE HOMEOSTASIS
AT CONDITIONALLY HEALTHY
INHABITANTS OF THE KHARKOV
AREA AND PATIENTS WITH LIMITED
SCLERODERMA AND CHRONIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS**

**V.V. Savenkova, E.N. Soloshenko,
T.P. Yarmak**

Resume. Results of immunologic researches of conditionally healthy inhabitants of the big industrial region, developments testifying to potential threat of immunopathological, including autoimmune conditions are presented. It is certain, that at patients with limited scleroderma and chronic lupus erythematosus, inhabitants of the Kharkov area it is observed expressed T-lymphopenia with dysbalance of T-lymphocyte subpopulations on background of processes of activation and increased predilection of blood lymphocytes to apoptosis and depressions of quantity of molecules of cellular adhesion ICAM-1 that leads to loss of control T- lymphocytes rather B-cells with the further activation and augmentation of quantity of the last. Rising levels of immunoglobulin G, the CIC and the CIC constant, autoantibodies to DNA is taped. The established changes display activity of autoimmune pathological process and normalization demand.

аутоиммунного патологического процесса и требуют соответствующей коррекции.

Ключевые слова: условно-здоровые жители, ограниченная склеродермия, хроническая красная волчанка, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, Харьковская область.

Keywords: *conditionally healthy inhabitants, limited scleroderma, chronic lupus erythematosus, cellular immunity, humoral immunity, the Kharkov area.*

КОЖНО-ВАСКУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА И СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

В.М. Савво, Л.П. Киселева, В.В. Кутова

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Кафедра педиатрии

Резюме. Дано подробное описание клинических проявлений кожно-васкулярного синдрома при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях у детей. Выделены общие и отличительные признаки поражения кожи, характера высыпаний у больных ювенильным ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, ювенильным дерматомиозитом.

Ключевые слова: сыпь, артрит, миозит.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика ревматических болезней – одна из сложных проблем в педиатрии. Это гетерогенная группа заболеваний воспалительного и дистрофического характера с полиморфной клинической симптоматикой, обусловленной поражением соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата. Многие болезни данной группы характеризуются прогрессирующим хроническим течением с возможной инвалидизацией пациента уже в ранние сроки. Прогностически наиболее неблагоприятны аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания. Спектр данной патологии у детей и взрослых несколько отличается. Болезнями детского возраста являются ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), неонатальный волчаночный синдром, ювенильная склеродермия (ЮСД), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), синдром Кавасаки, болезнь Шейнляйн-Геноха. И дети, и взрослые болеют системной красной волчанкой (СКВ), дерматомиозитом, анкилозирующим спондилоартритом, системными васкулитами, антифосфолипидным синдромом, системной склеродермией. При сходстве патогенеза мишени у вышеперечисленных заболеваний разные. Общими чертами в клинических проявлениях часто являются длительная лихорадка, кожная сыпь, артралгии, полисерозиты, васкулопатии. Долгое время может доминировать один синдром. Сталкиваясь в клинической практике с такой

неспецифической симптоматикой, врач часто оказывается в сложной ситуации [1, 2]. Ловушкой для постановки неправильного диагноза являются часто сыпь и длительная лихорадка, расцениваемые как аллергическая реакция на медикаменты, крапивница, проявления инфекционного заболевания (инфекционная эритема, псевдотуберкулез). В настоящей статье мы пытались выделить наиболее характерные и отличительные признаки кожно-васкулярного синдрома при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях у детей, используя данные литературы и собственных наблюдений больных ЮРА, СКВ, ЮДМ, находившихся на лечении в городском ревматологическом отделении.

Частое и самое инвалидизирующее ревматическое заболевание у детей – ЮРА. Болезнь впервые описана в конце 19 века докторами Стиллом и Шафаром, отличается преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата с ранним развитием костно-хрящевой деструкции, может развиваться в любом возрасте, в т.ч. у детей до года. Различают суставную и системную формы болезни. Кожно-васкулярный синдром развивается при системной форме ЮРА, клинически проявляясь по-разному при разных ее вариантах [3, 4, 5, 10, 11]. Сыпь доминирует в клинической картине, часто являясь кардинальным признаком в начале заболевания у всех больных алергосептическим вариантом ЮРА, появляется на пике лихорадки, как правило, ярко-

розовая, местами сливающаяся, элементы ее разнообразные, в основном макуло-папулезные и уртикарные, реже макулезные и анулярные, но более грубые, чем при ревматической лихорадке. Высыпания могут быть пятнистыми с фестончатыми краями, редко – петехиальные, скарлатиноподобные, кореподобные, уртикарноподобные. Локализуется сыпь над суставами, на груди, животе, спине, ягодицах и конечностях (разгибательных поверхностях плеч, предплечий, бедер), редко на лице, как правило, симметричная, обильная, яркая, эфемерная, усиливается при растирании (симптом Кубнера), коррелирует с повышением температуры тела, наиболее яркая на пике лихорадки. Крайне редко сопровождается зудом. Визитной карточкой ЮРА являются скопления макуло-папулезных, эритематозных элементов сыпи в виде цепочек, линий длиной до 3-4 см, внешне напоминающих расчесы, локализующиеся на внутренней поверхности бедер и боковых поверхностях грудной клетки, животе [5, 6, 11]. Кожный синдром долгое время может быть ведущим проявлением аллергосепсиса. Особенно упорна «линейная» сыпь, часто сохраняющаяся месяцами, даже при нормальной температуре тела. Стойкость высыпаний коррелирует с активностью болезни. При развитии синдрома макрофагальной активности сыпь принимает геморрагический характер.

Кожно-васкулярный синдром при варианте Стилла системной формы ЮРА не столь яркий, проявляется только у 60-70% больных, как правило, мелкоочечной сыпью, иногда – макуло-папулезной на груди, животе, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностях, сохраняется 1-3 недели. Яркость высыпаний не всегда совпадает с повышением температуры тела. Стойкий, длительно сохраняющийся кожно-васкулярный синдром, является прогностически неблагоприятным признаком ЮРА.

Болезнь девушек и молодых женщин детородного возраста традиционно считается **системная красная волчанка (СКВ)**. Пик заболеваемости приходится на возраст 12-14 лет. СКВ у детей отличается преимущественно острым началом, прогрессирующим течением с ранней генерализацией патологического процесса. В начале заболевания часто доминирует кожный синдром [5, 9, 10, 12]. В отличие от ЮРА высыпания здесь больше эритематозные, локализуются на лице на скуловых дугах, распространяясь за пределы скуловой области на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и

ее мочки. Возможно эритематозное поражение нижнего века, периорбитальное расположение эритемы по типу «дерматомиозитных очков». Только у 40% детей эритема приобретает форму «бабочки» с раскрытыми крыльями в начале заболевания. Волчаночная «бабочка» может быть:

- в виде эритемы – гиперемии кожи с очерченными границами, инфильтрацией, гиперкератозом;

- нестойкого размытого покраснения с цианотичным оттенком на лице, усиливающегося при волнении, воздействия инсоляции – васкулитная «бабочка»;

- эритематозных пятен с фолликулярным гиперкератозом, располагающихся в центре лица – центробежная эритема;

- гиперемии, инфильтрации, корочек, отека лица, как при рожистом воспалении.

Эритематозные очаги часто дискоидные при хроническом течении заболевания с гиперемией по краям и депигментацией в центре. Возможны высыпания на открытых частях тела – на коже верхней трети груди и спины (зона «декольте»), реже над суставами.

При высокой активности болезни наблюдаются геморрагические высыпания в виде эхиомозов, петехиальных и пурпурозных элементов, как правило, располагающиеся на коже дистальных отделов конечностей, чаще нижних. В местах, поддающихся давлению, трению иногда появляются мелкие незудящие волдыри – уртикарноподобные элементы, часто рецидивирующие. СКВ может дебютировать аллергосептическим синдромом как при ЮРА. При дискоидной подострой волчанке высыпания больше кольцевидные, папулосквамозные с гипопигментацией и телеангиэктазиями в центре. Примерно у трети больных СКВ наряду с кожной сыпью появляется энантема на твердом небе. У детей часто наблюдается поражение красной каймы губ – люпус-хейлит, тромбоваскулит капилляров ногтевого ложа. Стойкость кожно-васкулярного синдрома коррелирует с общебиологической активностью процесса, характерные для СКВ проявления эритемы сохраняются в течение 2-3 месяцев и более от начала терапии.

Ювенильный дерматомиозит (болезнь Вагнера, «лиловая болезнь») – системное заболевание соединительной ткани с поражением поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, кожи, реже внутренних органов, приводящее к обездвижению больного. Пик заболеваемости у детей приходится на дошкольный (3-5 лет) и ранний школьный (7-9 лет) возрастные периоды.

Поражение кожи является одним из основных признаков ЮДМ, постоянным симптомом болезни [2, 7, 8]. Преобладают эритема и отек больше на открытых частях тела. В отличие от СКВ эритема при ЮДМ имеет цианотичный оттенок, лилового цвета (цвета гелиотропа). Эритематозные высыпания часто локализируются на лице, шее, груди, по наружной поверхности предплечий и плеч, по передней поверхности бедер и голеней, стойкие, могут сопровождаться зудом и шелушением. Почти у всех больных дерматомиозитом наблюдаются характерные лиловые или эритематозные элементы сыпи на верхних веках, захватывающие пространство между верхним веком и бровью, что вместе с периорбитальным отеком создает картину «очков», «полумаски» – патогномоничный признак дерматомиозита. Элементы сыпи, сливаясь, могут распространиться на все лицо – нос, щеки, виски, ушные раковины, внешне принимая форму «карнавальной маски», «бабочки». В отличие от бабочки при СКВ здесь нет воспалительной яркости. Возможна локализация эритемы на волосистой части головы, на груди и шее (V-образная), верхней части спины и по передней поверхности плеч – симптом «шали» [6]. Сыпь может быть на животе, ягодицах, бедрах и голенях. Классическим кожным проявлением ЮДМ является симптом Готтрона – это симметричные эритематозно-лиловые пятна над пястно-фаланговыми, проксимальными и дистальными межфаланговыми суставами кистей рук. Аналогичная эритема может быть над коленными, локтевыми, голеностопными суставами с отеком кожи, подкожной клетчатки или без отека. Могут быть узелки и бляшки с той же локализацией – папулы Готтрона. Эритема часто сопровождается инфильтрацией, гиперкератозом или истончением кожи типа «папиросной бумаги». Признаками васкулопатии при ЮДМ являются капилляриты на ладонях, тонкая сеть мелких кровеносных сосудов на верхних веках, на кончиках пальцев с образованием красной каймы у основания ногтя. У большинства больных выявляется крупнопятнистое ливедо в области плечевого пояса, проксимальных отделов конечностей, иногда на лице – это подчеркнутая венозная сеть, наиболее выраженная на груди, петехии, мраморность рисунка кожи лица, туловища, симптом стаза, проявляющийся при понижении температуры, в вертикальном положении, все вместе напоминает лиловую сетку (livedo reticularis, livedo racimosa). Кожный синдром обычно предшествует появлению других признаков дерматомиозита, иногда

на год и более. Изолированный кожный синдром встречается чаще, чем мышечный или мышечно-кожный дебюты ЮДМ. Возможно развитие дерматомиозита без миозита с типичными кожными проявлениями.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены дети в возрасте 1,5 – 14 лет с подострым и острым началом заболевания, развитием кожно-васкулярного синдрома в дебюте болезни, в первые три недели – полтора месяца или поздние сроки от начала ее. Всего 46 детей – 31 больной ювенильным ревматоидным артритом, 11 – системной красной волчанкой, 4 – ювенильным дерматомиозитом. В подгруппе больных ЮРА аллергосептический вариант болезни имел место у 24 детей, вариант Стилла – у 7. Средний возраст больных ЮРА составил 4,6 года, СКВ – 9,4 года. Диагноз заболевания устанавливался согласно критериям ACR. Активность болезни оценивалась по индексу активности Disease Activity Score (DAS) в модификации DAS4. Показателями лабораторной активности были уровень СОЭ, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, а также уровень С-реактивного протеина в сыворотке крови. Оценивались общее состояние больного, время появления высыпаний, их стойкость, локализация, распространенность, характер сыпи, наличие инфильтрации, зуда, развитие вторичных элементов, корреляция с другими симптомами болезни; активность суставного синдрома, проявление висцеритов. У всех больных определялся уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови, наличие LE-клеток. Статистическая обработка материала проводилась методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей группе наблюдаемых больных сыпь была первым признаком болезни у 3 детей, появилась одновременно с лихорадкой у 12 (26,1%), через 1-2 недели после начала температурной реакции у 8 (17,4%), почти у половины больных (41,3%) через 3 недели – 1,5 месяца. Появлению высыпаний наряду с лихорадкой предшествовали артралгии у 37,7% (16 больных). Одновременное развитие всех трех симптомов (лихорадка, артралгии, сыпь) имело место у 5 детей (10,9%). У 4 больных сыпь была расценена как прояв-

ление краснухи, у 2 – медикаментозная реакция на антибиотики, у 2 – пищевая аллергия. Трем детям первоначально был выставлен диагноз псевдотуберкулеза.

В подгруппе больных ЮРА кожно-васкулярный синдром был наиболее выражен при аллергосептическом варианте болезни. У 21 из 24 детей данной подгруппы (87,1%) сыпь появилась в первые три недели – 1,5 месяца от начала болезни, совпав по времени с повышением температуры тела у 7 детей (29,1%), через 7-14 дней от начала температурной реакции у 5 (20,8%). Только у 2 детей данной подгруппы кожно-васкулярный синдром развился поздно, спустя несколько месяцев от начала заболевания. Появлению высыпаний наряду с лихорадкой предшествовали артралгии у 7 детей (29,1%). Это были боли в коленных, голеностопных и локтевых суставах. Помимо болей в суставах двух детей беспокоила мышечная боль – в плечах, бедренных и икроножных мышцах, слабость в мышцах спины. Характер высыпаний у всех детей данной подгруппы был полиморфный – в виде макулезных, макуло-папулезных элементов бледно- и ярко-розового цвета на боковых поверхностях туловища, животе, по наружно-боковой поверхности плеч, предплечий, внутренней поверхности бедер. У 6 детей (25,0%) отмечались макулезные высыпания на лице. Скопления макулезных элементов сыпи в виде цепочек на животе, боковых поверхностях туловища, реже на спине внешне напоминали расчесы (17 детей – 70,8%). Кольцевидная сыпь наблюдалась нами у 6 детей (25,0%) данной подгруппы, больше на предплечьях и бедрах. Сыпь усиливалась при растирании (симптом Кубнера) у всех детей, была наиболее выражена в утренние часы при высокой температуре тела, угасала в течение дня, сохраняясь в виде единичных элементов на животе, над суставами. При возобновлении лихорадки (в вечернее, ночное время) высыпания вновь становились обильными и яркими. Ни один ребенок из наблюдаемой группы не жаловался на зуд кожи, отсутствовали вторичные элементы (шелушение, десквамация эпителия). Проявления кожно-васкулярного синдрома купировались только после стойкой нормализации температуры тела на фоне противовоспалительной, иммуносупрессивной терапии не ранее, чем через 3-6 недель от начала лечения. В последующем при нарастании патологического процесса сыпь возобновлялась, коррелируя со степенью активности болезни. Кожно-васкулярный синдром с разной степенью яркости проявлялся при каждом последующем

рецидивировании ЮРА. Так, у мальчика Сергея Г., 12 лет, после непрерывной иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии, проводимой в течение 3 лет 10 месяцев была достигнута стойкая безлекарственная ремиссия патологического процесса. В 18 лет пациент заболевает туберкулезом легких, в связи с чем в течение 2 лет получает специфическую терапию. В 21 год развивается рецидив аллергосептического варианта ЮРА с лихорадкой, ярким кожно-васкулярным и суставным синдромами, возобновляется ранее проводимая иммуносупрессивная противовоспалительная терапия.

В подгруппе больных с вариантом Стилла (7 детей) клиническая манифестация заболевания проявилась лихорадкой и полиартралгиями. Проявления кожно-васкулярного синдрома, характер высыпаний, локализация были сходны с таковыми при аллергосепсисе. У 5 из 7 детей сыпь появилась в первые 1,5 месяца от начала болезни, у 2 – через 6 месяцев-1 год. Отличительным признаком у всех детей данной подгруппы явилось раннее развитие и быстрое прогрессирование суставного синдрома (в первый месяц болезни) с вовлечением в патологический процесс тазобедренных суставов, мелких суставов кистей рук, выраженными пролиферативными изменениями в них. Тогда как в подгруппе больных с аллергосептическим вариантом болезни артрит развился только через несколько месяцев от начала заболевания с вовлечением в патологический процесс 2-3 суставов, преобладал экссудативный компонент воспаления. Следует отметить, что в разработку нами были взяты не все больные с вариантом Стилла ЮРА, а только с острым началом заболевания, соответственно и выраженность кожно-васкулярного синдрома здесь была более яркой.

В подгруппе больных **системной красной волчанкой** (11 детей) острое начало болезни имело место у всех наблюдаемых детей. Развитию кожно-васкулярного синдрома наряду с лихорадкой предшествовали артралгии, миалгии (у 72,7%). Сыпь появилась одновременно с повышением температуры тела у 4 детей (36,3%), сопровождаясь болями в суставах у одного ребенка; более чем у половины больных через 3 недели – 1,5 месяца от начала болезни. Характер высыпаний отличался от ЮРА наличием эритемы, локализацией высыпаний. Сыпь была монморфной, эритематозной у 3 больных (27,2%). У большинства детей наряду с эритематозными наблюдались макуло-папулезные элементы высыпаний. Классическая «бабочка» на

лице у 6 дітей появилась в первые 3 недели заболевания, у 5 – более чем через 1,5 месяца от начала болезни. Эритема сопровождалась гиперемией кожи, инфильтрацией на щеках, переносице у 7 больных; васкулитная «бабочка» наблюдалась у 2 детей. У 2 пациентов с высокой активностью патологического процесса «бабочка» на лице напоминала рожистое воспаление с отеком лица, инфильтрацией, корочками. Эритематозные и макуло-папулезные высыпания по передней поверхности верхней трети груди в зоне декольте наблюдались у 6 больных. У 4 детей СКВ манифестировала как аллергосептический вариант ЮРА, проявившись на фоне лихорадки полиморфной сыпью на лице, боковых поверхностях туловища, животе, разгибательных поверхностях плеч, передней поверхности бедер. У данных детей наряду с сыпью определялись капилляриты на ладонях, LE-клетки в крови. Люпус-хейлит имел место у 10 из 11 наблюдаемых больных СКВ. Стойкость кожно-васкулярного синдрома при разной его манифестации коррелировала с общепатологической активностью болезни, эритема на лице у наблюдаемых детей сохранялась в течение 3 месяцев и более на фоне иммуносупрессивной терапии.

Под наблюдением находились 6 детей с дермато-, полимиозитом, 2 – с полимиозитом, 4 – дерматомиозитом. Манифестация ЮДМ была неспецифична в виде лихорадки, полиморфной сыпи, выраженных артралгий и мышечной слабости. Характерная для данного заболевания лиловая параорбитальная эритема цвета «гелиотропа» имела место только у одной больной с ЮДМ, у 3 остальных детей проявления эритемы на лице были не столь выражены, бледно-лилового цвета с фиолетовым оттенком, а на коже туловища и конечностей определялись множественные эле-

менты полиморфной макуло-папулезной розовой сыпи, единичные эритематозные элементы. У всех детей четко визуализировался сосудистый венчик на верхних веках. У мальчика 5 лет лиловые эритематозные элементы наблюдались на щеках, в области скуловых дуг, на переносице и подбородке. У всех 4 детей эритема над пястно-фаланговыми суставами пальцев рук появилась в сроки не ранее, чем через 3 недели – 1,5 месяца от начала болезни. Древовидное ливедо на конечностях отмечено только у одной больной, сочетаясь с яркой параорбитальной эритемой на лице.

Представленные данные свидетельствуют о разнородности клинических проявлений кожно-васкулярного синдрома при аутоиммунных ревматических заболеваниях у детей, разной степени выраженности его в каждой отдельной нозологической форме и в тоже время сходстве первичных проявлений, частом доминировании неспецифических полиморфных высыпаний в начале заболевания. Можно выделить следующие отличительные признаки сыпи при данной патологии у детей: стойкость высыпаний, полиморфность, нарастание и угасание интенсивности в течение дня, корреляция с повышением температуры тела, отсутствие вторичных элементов, отсутствие этапности высыпаний, крайне редкое наличие зуда. «Визитные карточки» больных с ревматической патологией:

– ЮРА: «линейная» сыпь, чаще макулезная, на боковых поверхностях туловища, животе, конечностях;

– СКВ: симптом «декольте», волчаночная «бабочка» в виде эритемы, рожистого воспаления, центробежной эритемы, васкулитной «бабочки»;

– ЮДМ: сосудистый венчик на веках, симптом Готтрона, симптом «шали», V-образная эритема.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Франк В. Тишендорф Диагноз по внешним признакам / Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике. – М.: Мед. Литература, 2008. – 312 с.
2. И.Е. Шахбазян, Е.Ю. Афонина, Г.И. Донов Аллергосепсис Вислера-Фанкони / в кн. Сложный больной в практике педиатра-ревматолога / Под ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой. – М.: МедИнформАгентство, 2008. – С. 305
3. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е. Аллергосептический синдром в практике ревматолога-педиатра // Рос. педиатр. журн. – 2003. – №5. – С. 25-29.
4. Алексеева Е.И., Лутвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит / М.: ВЭДИ, 2007. – 368 с.
5. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology 4 th ed. – Philadelphia. W.B. Seunders, 2001.
6. Ювенильный ревматоидный артрит / В кн. Кардиология и ревматология детского возраста / Под. ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. М.: Медпрактика, 2004. – С. 499-601.
7. Богадельников И.В. Дифференциальный диагноз инфекционных болезней у детей. Руководство для врачей и студентов. – Симферополь, 2007. – С. 178-179.
8. Wargula J.C. Update on juvenile dermatomyositis: new advances in understanding its etiopathogenesis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – V. 15, № 5. – P. 505-601.

9. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка / В кн. Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. М.: Медпрактика, 2004. – С. 724-727.

10. Theodore P.M. Vliet Vlieland, Tom W.J. Huizinga Quality indicators in rheumatology valid for whom // Annals of the rheumatic diseases. – 2009, V. 268. – № 12. – P. 1797-1799.

11. Вибрані питання дитячої кардіоревматології: навчальний посібник / Під редакцією проф. О.П. Волосовця, В.М. Савво, С.П. Кривоустова. – Харків «ГНЦ», 2006. – 256 с.

12. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Национальная ревматология. – М.: Медпрактика, 2009. – 1200 с.

ШКІРНО-ВАСКУЛЯРНИЙ СИНДРОМ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

SKIN-VASCULAR SYNDROME IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASE

В.М. Савво, Л.П. Кисельова, В.В. Кутова

V.M. Savvo, L.P. Kyselyova, V.V. Kutovaya

Резюме. Наданий детальний опис клінічних проявів шкірно-васкулярного синдрому при аутоімунних запальних ревматичних захворюваннях у дітей. Виділено загальні та відмінні ознаки ураження шкіри, характеру висипки у хворих ювенільним ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, ювенільним дерматоміозитом.

Resume. In the article are presented clinical features of skin-vascular syndrome in children with inflammatory autoimmune rheumatic disease. Common and different symptoms of skin rash in lupus erythematosus, dermatomyositis, juvenile rheumatoid arthritis are also proposed.

Ключові слова: висип, артрит, міозит.

Keywords: rash, arthritis, myositis.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинов, А.Е. Нагорный

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г. Харьков
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского
МЗ Украины, г. Симферополь
ГУ «Институт урологии АМН Украины», г. Киев

Резюме. *Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся к наиболее распространенным в мире инфекционным заболеваниям. ВПЧ вызывает целый ряд заболеваний кожи и слизистых, повышает риск рака шейки матки. При заболеваниях мочеполовой системы, связанных с ВПЧ, нарушаются показатели общего и местного иммунитета. Статья включает современные, обоснованные методы лечения. Данные приведены по результатам проведенных научных исследований, в результате которых предложен новый комплексный метод лечения остроконечных кондилом с использованием деструктивных средств и иммуномодулирующих средств («Колломак» та «Кагоцел»). Эффективность разработанной комплексной терапии составляет до 94,7%.*

Ключевые слова: *вирус папилломы человека, остроконечные кондиломы, комплексный метод лечения.*

ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция человека (ПВИ), Human papillomavirus infection (HPV) – инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызванное папилломавирусами (рис. 1).



Рис. 1. Папиллома, вызванная вирусом папилломы человека

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) принадлежат к роду А семейства Papovaviridae, являются мелкими, лишенными оболочки, ДНК-со-

держащими вирусами, которые реплицируются в ядрах клеток плоского эпителия. Геном ВПЧ представлен 2-хспиральной кольцевидно скрученной ДНК. До 88% массы вириона составляют структурные белки (основной белок и 10 дополнительных полипептидов). Онкогенные возможности некоторых типов ВПЧ зависят от наличия в их геноме трансформированных генов, которые локализируются в участках E6 и E7 и кодируют онкопротеины, индуцируя тем самым иммортализацию и пролиферацию кератиноцитов путем взаимодействия с протеинами p53 и p105RB. «Отмена» процесса апоптоза ведет к злокачественной трансформации эпителиальных клеток, их пролиферации, нарушению кератинизации и атипии. Происходит нарушение механизмов супрессии неуправляемого деления клеток. ВПЧ видоспецифичны и тканеспецифичны. На сегодняшний день известно более 100 их серотипов с цифровым обозначением по хронологическому порядку открытия, причем 34 типа поражают мочеполовые органы и соответственно передаются при половых контактах [6]. По данным исследователей, до 20% различных форм рака у женщин и 10% у мужчин возникают в связи с предшествующим заражением папилломавирусом [1, 7].

Международная классификация болезней X пересмотра (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006) различает следующие заболевания, связанные с папилломавирусной инфекцией:

А 63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки
 В 07.0 Вирусные бородавки: простые, вульгарные
 В 97.7 Папилломавирус, как причина болезней, классифицированных в других рубриках
 D 14.1 Ларингеальный папилломатоз
 D 29.0 Доброкачественные неоплазии мужских половых органов
 N 87.0 Неоплазии шейки матки
 Заболевания, вызываемые папилломавирусами, широко распространены. Традиционными органами-мишенями для ВПЧ являются кожные покровы и слизистые оболочки аноурогенитальной области и верхних дыхательных путей, рёже - полости рта, пищевода, прямой кишки, конъюнктивы глаз (таблица 1).

Таблица 1

Типы папилломавируса и клинические проявления:

Тип вируса	Локализация, клинические проявления
1	Подошвенные бородавки
2	Вульгарные бородавки кисти и мозаичный тип подошвенных бородавок
3	Плоские бородавки; бородавчатая эпидермодисплазия
4	Ладонные и подошвенные бородавки гиперкератотического типа
5,10	Плоские бородавки; пятнистые поражения бородавчатой эпидермодисплазии (перерождающейся в злокачественную)
6,11	Генитальные бородавки; папилломы гортани
7	Папилломы мясников
8, 9,12	Бородавчатая эпидермодисплазия (перерождающаяся в злокачественную)
13	Очаговая гиперплазия полости рта
14,15	Бородавчатая эпидермодисплазия
16,18	Боуэнов папулез половых органов; рак шейки матки, плоскоклеточный рак полового члена

По онкогенной опасности для человека условно выделяют три группы типов папилломавирусов (таблица 2).

Таблица 2

Группы ВПЧ и вызываемые ими заболевания

Группа	Типы	Заболевания
Неонкогенные папилломавирусы	1,2,3,4,7, 10,28,41	Подошвенные, плоские, вульгарные бородавки
Онкогенные папилломавирусы низкого риска	5,6,7,8,11,12, 14,15,17,19,20, 21,22, 23,24,25, 42,43,44	Аногенитальные бородавки, ларингеальный папилломатоз, бородавчатая эпидермоплазия, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна
Онкогенные папилломавирусы высокого риска	16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56, 58,59, 68	Бовеноидный папулез, Болезнь Боуэна, интраэпителиальная неоплазия шейки матки, плоскоклеточный рак полового члена

Неонкогенные папилломавирусы никогда не вызывают озлокачествление вызванного ими процесса. Онкогенные папилломавирусы низкого риска при определенных условиях (достаточно редко) могут вызвать озлокачествление. Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором цервикального рака [1, 6, 13, 16, 18, 19].

По различным данным от 30 до 50% сексуально активных женщин в разных странах инфицированы папилломавирусами, причем 75% из них генотипами, ассоциированными с высоким риском развития раковых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире вирусы папилломы человека вызывают до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240 000 женщин умирают от цервикального рака. Около 6 миллионов людей, ежегодно инфицируются новой ВПЧ инфекцией [6].

Инкубационный период от 3-х месяцев до нескольких лет. Заражение ВПЧ происходит после контакта с больным, а также вирусносителем, не имеющим клинических проявлений. Вероятен контактно-бытовой путь заражения ВПЧ, особенно

при наличии микроповреждений кожи. Также возможна аутоинокуляция при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей и т.д. В случае выраженного иммунодефицита «обсеменение» бородавками может принимать системный характер. Основным путем заражения вирусами папилломы человека низкого и высокого онкогенных типов является половой путь заражения (включая орально-генитальные контакты и анальный секс). Проявлениям папилломо-вирусной инфекции аногенитальной локализации нередко в течение нескольких месяцев предшествуют негенитальные формы папиллом. Остроконечные кондиломы (ОК) передаются половым путем, в 65-70% случаев их выявляют при обследовании обоих половых партнеров. Передача ВПЧ половому партнеру у гомосексуалистов встречается в 5-10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. Доказано, что онкогенный фрагмент генома ВПЧ может присутствовать на сперматозоидах. Возможно заражение папилломавирусом новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев [4, 6].

Аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы) являются лишь частью спектра поражений, вызываемых ВПЧ. Существуют субклинические и латентные формы инфекции, а так же ВПЧ-ассоциированные заболевания.

Бородавками болеют люди разного возраста, однако у детей чаще встречаются вульгарные и юношеские бородавки. Остроконечные кондиломы наблюдаются в основном в возрасте 16-30 лет и старше.

Факторами риска инфицирования ВПЧ являются:

- сексуальное поведение (раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров);
- наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки, с аногенитальными кондиломами;
- другие ИППП (хламидиоз, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз, сифилис, ВПГ, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция и т.д.);
- местные раздражители (выделения из влагалища, уретры, прямой кишки при различных патологических состояниях, мацерация, скопление смегмы и т.д.);
- дисбиотические состояния;
- молодой возраст (пик заболеваемости приходится на 3 десятилетие);
- курение, алкоголь;
- беременность;

- изменения иммунного статуса вследствие авитаминоза, избыточной инсоляции, атопического дерматита и т.д.;

- терапия сопутствующей патологии (онкологических заболеваний, состояний после трансплантации органов и т.д.) цитостатиками.

Обычные (вульгарные бородавки) составляют до 70% всех кожных бородавок. Это плотные округлые папулы с неровной, ороговевшей поверхностью, телесного или желтовато-бурого цвета, обособленные беспорядочно расположенные или при сливании образующие крупный опухолевидный бугристый элемент (рис. 2, 3).

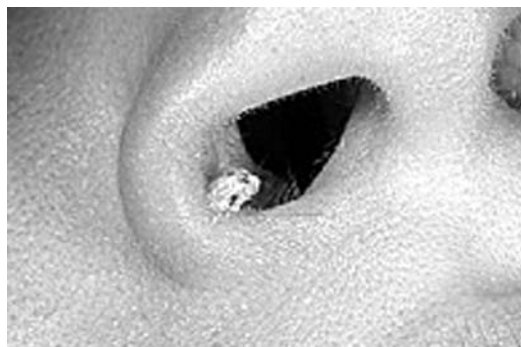


Рис. 2, 3. Обычные (вульгарные бородавки)

Патогномичный признак – черно-коричневые точки, представляющие затромбированные капилляры. Локализация – легко травмируемые участки кожного покрова (кисти, пальцы рук), в области предплечий, лице, волосистой коже головы, редко – на слизистой полости рта. В области околоногтевых валиков бородавки имеют выраженные сосочковые разрастания. Подногтевые бородавки деформируют ногти, последние становятся плотными и болезненными.

Простые бородавки дифференцируют с контактиозным моллюском, старческой кератомой, бородавчатой формой красного плоского лишая, бородавчатым туберкулезом кожи, бородавчатым невусом, акрокератозом Гопфа. При локализации

на кончиках пальцев – с гломусной опухолью Барре-Массона.

Плоские или юношеские бородавки – плоские, четко отграниченные папулы с гладкой поверхностью, почти всегда множественные, часто линейные, сгруппированные и в виде больших «гроздьев», светло-коричневого, розового или цвета нормальной кожи (рисунок 4, 5). Локализация – лицо, тыльная поверхность кистей, голени, слизистой полости рта и гениталий.

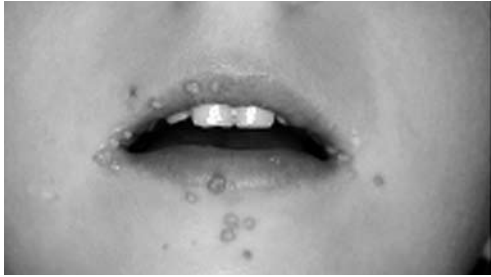


Рис. 4, 5. Обычные (вульгарные бородавки)

Дифференциальный диагноз плоских бородавок проводят с сирингомой, болезнью Дарье, красным плоским лишаем, верруциформной эпидермодисплазией Левандовского-Лютца.

Подошвенные бородавки чаще встречаются у взрослых и молодых людей и составляют около 35% всех бородавок. Это твердые гиперкератотические разрастания, на грубой неровной поверхности которых видны тромбированные капилляры (рис. 6). Локализация – подошвы в проекции головок плюсневых костей, пятки, подушечки пальцев, другие опорные участки стопы.



Рис. 6. Подошвенные бородавки

Мелкие элементы могут сливаться с образованием «мозаичной» бородавки. Глубокая форма «мозаичных» бородавок, в отличие от поверхностной, отличается резкой болезненностью, проявляется в виде плотных, гиперкератотических образований или кратеровидных углублений, на дне которых можно различить папилломатозные выросты или тромбированные сосуды.

Дифференциальный диагноз подошвенной бородавки проводят с подошвенными мозолями. Последние обычно безболезненны или мало болезненны, имеют выраженный кожный рисунок, кожные гребни, пересекающие центр мозоли. Пальпация подошвенных бородавок вызывает сильную боль, при срезании элемента обнаруживается черно-точечная поверхность. Кроме того, подошвенные бородавки следует отличать от псориаза, микозов стоп, а также сифилитических папул.

Нитевидные бородавки (акрохорды) встречаются у 50% населения старше 50 лет. Удлиненные мягкие образования, диаметром до 5-6 мм, реже до 3 см и более, чаще всего локализуются на шее, в подкрыльцовых впадинах, в паховых областях, под молочными железами. Интенсивность окраски – от телесного до темно-коричневого цвета. Имеют склонность к аутоинокуляции, диссеминации, с образованием бахромчатых выростов на поверхности поражения, самопроизвольно не исчезают.

Чаще встречаются у женщин в климактерическом периоде, как проявление старения кожи. Появление также может быть связано с ожирением, сахарным диабетом, полипозом толстой кишки, в молодом возрасте – нарушением деятельности яичников, инфантилизмом.

Бородавчатая эпидермодисплазия (Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца) – это генерализованная вирусная инфекция, характеризуется высыпанием плоских бородавок светло-коричневого, розового или телесного

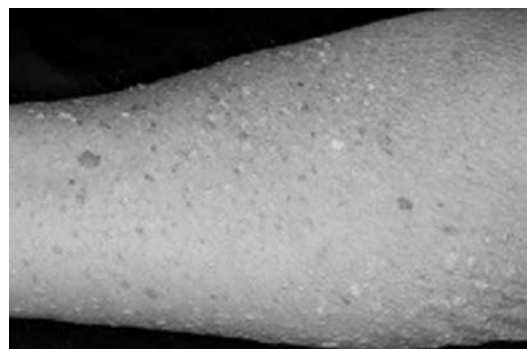


Рис. 6. Бородавчатая эпидермодисплазия (Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца)

цвета, которые могут сливаться, образуя крупные бляшки на кистях и стопах. При локализации на туловище высыпания напоминают отрубевидный лишай. В отдельных случаях возникают участки гиперкератоза, дисхромии, алопеция (рис. 6).

Заболевание часто семейное, рассматривается как редкий генодерматоз, предположительно ауто-сомно-рецессивного характера, возникающее обычно в детском возрасте.

Течение перманентное с высоким риском малигнизации. У 30% пациентов трансформация в злокачественные заболевания наступает на 3-4 десятилетия жизни на участках, подвергающихся инсоляции.

Клиническая картина и течение заболевания зависит от типа ВПЧ. При верруциформной эпидермодисплазии можно выделить до 15 типов ВПЧ, причем у одного больного можно обнаружить вирусы двух и более типов. Наиболее онкогенны ВПЧ-5, 8 и 14. В дальнейшем может развиваться болезнь Боуэна, плоско-клеточный рак кожи, реже – бовеноидные папулы.

Дифференциальную диагностику проводят с красным плоским лишаем, акрокератозом верруциформным Гопфа, болезнью Дарье.

За последние годы отмечен значительный рост заболеваемости **аноурогенитальными бородавками (остроконечные кондиломы (ОК))**, на долю которых приходится до 10% всех ИППП. Заболевание отличается высокой контагиозностью, обычно протекает доброкачественно, но описаны случаи малигнизации кондилом. Выделяют несколько клинико-морфологических типов проявлений ВПЧ в аногенитальной области: папиллярные разновидности кондилом с экзофитным ростом, плоские кондиломы (интраэпителиальные кондиломы с эндофитным ростом), а также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна. ОК обычно возникают в местах травматизации при половых контактах. При сочетании с другими ИППП остроконечные кондиломы бывают, как правило, больших размеров, имеют выраженную сосочковую поверхность, гиперемированы и «пронизаны» сосудами капиллярного типа. Особенно быстрый рост остроконечных кондилом отмечается у беременных. Слияние элементов в бляшки наблюдается у иммуносупрессивных пациентов и при сахарном диабете.

Клиническая картина. Остроконечные кондиломы с экзофитным ростом (классическая форма) вначале представляют собой маленькие плоские или сосочковые ограниченные узелки цвета нормальной кожи (или слизистой оболочки),

которые постепенно превращаются в нитевидные разрастания значительной величины, напоминающие по внешнему виду петушиный гребень или цветную капусту (рис. 7).



Рис. 7. Аноурогенитальные бородавки (остроконечные кондиломы)

Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, появляется мацерация, болезненность, неприятный запах. Сосочки состоят из рыхлой соединительной ткани, часто отечной и с выраженной воспалительной инфильтрацией, с центрально расположенными кровеносными сосудами. Каждый сосочек покрыт утолщенным многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя.

Локализация в основном в местах возможной мацерации: на слизистой оболочке вульвы, больших и малых половых губ, клитора, в промежности и перианальной области, в венечной борозде, на крайней плоти, реже – на теле полового члена, анусе. В уретре кондиломы располагаются кольцеобразно, главным образом в области наружного отверстия. Гигантские ОК могут разрушать ткани, нередко изъязвляются, присоединяется вторичная инфекция, возникает перифокальное воспаление, сопровождающееся болями, зудом. Эндофитные ОК располагаются у женщин на шейке матки, гистологически подразделяются на плоские (интраэпителиальные) и инвертирующие формы. *Плоские кондиломы* располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным взглядом. Точно диагностировать их можно только при выраженном ороговении или при сочетании их с классическими ОК. Одним из диагностических признаков можно считать неравномерное поглощение йодного раствора Люголя беловатым после обработки уксусом участков эпителия. Окончательный диагноз ВПЧ устанавливается только после цитоморфологического исследования. У молодых

женщин плоские кондиломы в 50% случаев сочетаются с дисплазиями (цервикальными интраэпителиальными неоплазиями) и в 5% случаев – с преинвазивной карциномой. Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов) сопровождается дисбиотическими состояниями влагалищной микрофлоры, а также инфицированием хламидиями [12, 20, 21].

Инвертирующая форма – редкое заболевание, с локализацией кондилом в криптах слизистой оболочки цервикального канала. Клинически проявляется резко выраженной гипертрофией и уплотнением шейки матки. Диагноз ставится только на удаленном препарате шейки матки.

Алгоритм проведения диагностики ОК у женщин:

- клинический осмотр;
- расширенная кольпоскопия;
- цитологическое исследование, при необходимости прицельная биопсия с выскабливанием цервикального канала;
- молекулярно-генетические методы с определением типа вируса.

У мужчин клинически выделяют несколько типов острых кондилом. *Бородавчатый* тип ОК, напоминает вульгарные бородавки, имеет краснорозовый или серобелый цвет и мягкую консистенцию. Локализация – тело и головка полового члена. *Гиперпластический* тип, проявляется сливными, иногда уплотненными высыпаниями серого цвета, напоминающими цветную капусту. Поражает внутренний листок крайней плоти. Для «*сидячего*» (без ножки) типа острых кондилом характерны множественные пигментированные или эритематозные высыпания на теле полового члена.

К ВПЧ-индуцированным опухолям полового члена относят также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна (ГКБЛ), болезнь Боуэна (ББ), эритроплазию Кейра (ЭК), бовеноидный папулез (БП) и плоскоклеточный рак полового члена (ПРПЧ) [1, 6].

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна является редким заболеванием, поражает обычно головку полового члена и крайнюю плоть, иногда – ствол полового члена. Опухоль прогрессирует, прорастает в подлежащие ткани и трансформируется в ПРПЧ. Метастазы наблюдаются редко. Клинически проявляется бородавчатоподобными очагами поражения, возвышающимися над уровнем кожи. На поверхности высыпаний имеются сосочковидные выросты, вегетации,

участки гиперкератоза. По периферии очага – отсева из мелких элементов. Гистологическая картина характеризуется очагами атипичных эпителиальных клеток или высокодифференцированных клеток плоскоклеточной карциномы на фоне гистологических признаков доброкачественной кондиломы. В диагностике кондиломы Бушке-Левенштейна используют неоднократно биопсии, компьютерную томографию или магнито-резонансную томографию.

Болезнь Боуэна – рак *in situ* – обычно локализуется в области ствола полового члена, в виде солитарного очага тускло-розового цвета с корками на поверхности, центр очага несколько запавший, край опухоли более интенсивно окрашен. Заболевание является интраэпителиальной неоплазией, распространяющейся на всю толщину слизистой. Возникает в возрасте 40-50 лет. Трансформация в ПРПЧ происходит в 5% случаев, метастазирование последнего в регионарные лимфатические узлы – в 37%.

Эритроплазия Кейра гистологически идентична ББ, наблюдается у пожилых мужчин. Проявляется четко очерченной ярко-красной бляшкой с блестящей поверхностью. Обычная локализация – головка полового члена, внутренний листок крайней плоти, венечная борозда. Трансформируется в ПРПЧ в 20% случаев.

Бовеноидный папулез возникает обычно в возрасте 25-35 лет и проявляется папулезными элементами светло-коричневого цвета от нескольких миллиметров до крупных сливных бляшек с легким шелушением, плотноватой консистенции (рис. 8).



Рис. 8. Бовеноидный папулез

При локализации на головке полового члена и крайней плоти высыпания представлены красными пятнами или плоскими папулами. В виде гиперпигментированных пятен заболевание проявляется у мужчин на теле полового члена, у женщин – в области больших и малых половых губ, клитора. У всех пациентов определяются

изменения в области паховых складок, промежности, перианальной области, на слизистой ротоглотки.

Для диагностики БП применяется проба с уксусной кислотой: после обработки очагов 3-5% уксусной кислотой в течение 5 минут высыпания становятся более заметными. Заболевание гистологически идентично ББ, но протекает доброкачественно и может регрессировать спонтанно.

Дифференциальный диагноз проводится с псориазом, красным плоским лишаем, остроконечными кондиломами, болезнью Боуэна. Для диагностики применяется биопсия, определение вирусной ДНК (блоттинг по Саузерну).

Плоскоклеточный рак полового члена локализуется в области головки полового члена, крайней плоти, венечной борозды. Клинически варьирует от слегка приподнятого и уплотненного очага гиперемии с наличием бородавчатых наслоений до распространенного рака с явлениями местной деструкции вплоть до самопроизвольной ампутации полового члена. Доля ПРПЧ в структуре онкологической летальности составляет 1-2%.

При проведении **дифференциального диагноза**, ОК дифференцируют с *сифилитическими широкими кондиломами*, от которых они отличаются отсутствием плотного широкого инфильтрата, других признаков вторичного сифилиса, наличием отрицательных серологических реакций. Высыпания *вегетирующей пузырьчатки* отличаются от ОК возникновением дряблых пузырей, склонных к периферическому росту, симптомом Никольского, наличием сочных мелких вегетации, а также акантолитических клеток и характерной гистологической картиной (внутриэпидермальные пузыри).

Диагностика типичных кондилом не вызывает затруднений, сложным является их определение на ранних стадиях. Пациентам с кондиломами необходимо провести исследования на другие ИППП. Всем женщинам с аногенитальными бородавками для выявления возможных ОК во влагалище и/или на шейке матки показано обследование на зеркалах. Для выявления плоских поражений можно использовать цитологическое исследование и кольпоскопию. При лечении поражений шейки матки обязательно используется гистологическое исследование (биопсия под контролем кольпоскопа). Для осмотра ладьевидной ямки у мужчин используется меатоскопия, которая проводится с помощью зеркала маленького диаметра (расширителя) или отоскопа. Определение проксимальной границы поражений возможно при уре-

троскопии. Задняя уретра в процесс, как правило, не вовлекается.

Внутриуретральные ОК следует дифференцировать с *полипами уретры* и с *гипертрофическими складками слизистой мочеиспускательного канала*. Для полипов слизистой уретры характерно более частое расположение в задней уретре или сфинктера в бульбозной части мочеиспускательного канала. Их отличает ровная поверхность, выраженная плотная консистенция, бледный розовато-желтый цвет, отсутствие кровоточивости по поверхности полипа. При уретроскопии гипертрофические складки слизистой в бульбозной части уретры отличаются от ОК по продольному расположению 3-4 полос складок длиной от 0,5 до 2,5 см, представляя образования треугольной формы вершиной к центру просвета уретры насыщенного красно-багрового цвета. Иногда наблюдается легкая кровоточивость.

Ректоскопия показана при ОК в промежности и перианальной области.

Основной метод диагностики атипичных кондилом – гистологическое исследование (с обнаружением койлоцитов в биоптате), а также ПЦР-диагностика с определением типа вируса.

Вирус, попадая на кожу или слизистую оболочку, проникает в клетку и внедряется в ядро. Он может оставаться там в неактивном состоянии долгое время. При условиях, приводящих к иммуносупрессии, вирус начинает размножаться в ядре, вызывая пролиферацию эпителиальной ткани, и проникает в другие клетки. Для определения белков вирусной оболочки всех типов ВПЧ применяются иммунологические методы с использованием пероксидазной и антипероксидазной реакций. Для идентификации типа вируса используются методы молекулярной биологии, в том числе ДНК-гибридизации и полимеразноцепной реакции. Точное определение физического статуса ДНК ВПЧ в клетке чрезвычайно важно для прогнозирования развития неопластических процессов [6, 10, 17].

При заражении вирусом, первой клеткой, вступающей в борьбу с возбудителем, является тканевой макрофаг. Он поглощает возбудителей и представляет антигенные пептиды Т- и В-клеткам и инициирует развитие клеточного и гуморального иммунного ответа. При этом макрофаг выделяет цитокины, активирующие факторы неспецифичной резистентности – нейтрофилы, моноциты/макрофаги, NK-клетки, а также действующие на Т- и В-лимфоциты, включая специфический иммунный ответ. Таким образом, для

активации иммунитета при вирусных инфекциях показаны средства, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы [6, 8].

Интерфероны, принимающие участие в иммунных реакциях организма, имитируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов. При использовании индукторов интерферона, вызывающих образование эндогенного интерферона, синтезируется собственный интерферон, который в отличие от вводимых интерферонов, не имеет антигенных свойств. Однократное введение индукторов обеспечивает достаточно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне. Интерфероны способны ингибировать внутриклеточное размножение вирусов, хламидий. Доказана противовирусная и антихламидийная активность α - β - и γ -интерферонов. Среди многих известных индукторов интерферона в медицинской практике используют индукторы полинуклеотидной природы, амплиген-модифицированная форма poly(A)-poly(U), полифенолы, низкомолекулярные синтетические индукторы [2, 8].

Одним из последних и наиболее активным из созданных индукторов интерферона является «Кагоцел». Это гетероцепный полимер, с молекулярной массой 120-130 кД, полученный путем химического синтеза из растительной основы – хлопкового масла. Рядом экспериментальных и клинических исследований была установлена выраженная иммуномодулирующая активность «Кагоцела». Основным механизмом действия препарата является способность индуцировать продукцию интерферонов. «Кагоцел» вызывает выработку в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. «Кагоцел» вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в иммунном ответе организма на внутриклеточные агенты – Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Кроме интерферон-продуцирующей активности, «Кагоцел» стимулирует выработку других цитокинов. Рядом исследований выявлена способность «Кагоцела» индуцировать биосинтез мРНК цитокинов интерферона- α/β , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6. Таким образом, это демонстрирует способность «Кагоцела» регулировать цитокиновый профиль клеток различного происхождения и моделировать его при инфицировании клеток вирусной инфекцией [5].

Интерфероновый ответ организма на введение «Кагоцела» характеризуется длительной (до 4-5 суток) циркуляцией интерферона в кровообращении. При приеме внутрь одной дозы «Кагоцела» продукция интерферона в сыворотке крови достигает высоких значений через 48 часов, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа.

«Кагоцел», при назначении в терапевтических дозах, нетоксичный, не накапливается в организме. Препарат не имеет мутагенных и тератогенных свойств, канцерогенного и эмбриотоксического действия. Наибольшая эффективность при лечении «Кагоцелом» достигается при его назначении не позже 4-го дня острой инфекции. В профилактических целях препарат можно использовать в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции [2, 5].

Обычно для удаления острых кондилом, бородавок, омолоделостей используют лаки в виде эластического коллодия, в состав которого входят салициловая и молочная кислота. Лак способен глубоко проникать в кожу, при нанесении на кожу застывая в виде тонкой пленки. Существует готовая лекарственная форма в виде лака – «Колломак». Это многокомпонентная система, в состав которой входят активные ингредиенты: салициловая кислота (20%), молочная кислота (5%), кератолитики, полидоканол – 600 (2%) – эмульгатор, а также специальные наполнители, составляющие основу лаковой лекарственной формы: пленкообразующее вещество (этилцеллюлоза 5,5%), пластификатор (дибутилфталат 1%), растворители (ацетон – 6,65%) [2, 9]. Полидоканол приводит к склерозированию и облитерации мелких вен и артерий в основании папилломы, обладает местноанестезирующим действием. Салициловая кислота оказывает кератолитическое воздействие, обладает слабой противомикробной активностью. Молочная кислота вызывает химическую деструкцию папиллом.

ЛЕЧЕНИЕ ВПЧ

Исходя из вышеизложенного, лечение ВПЧ заболеваний должно включать не только деструкцию опухолей, но и коррекцию общего и местного иммунного статуса, устранение факторов, способствующих их развитию. Высокая частота рецидивов (25-30% в течение 3 месяцев после удаления) является большой проблемой в лечении проявлений ВПЧ-инфекции, не зависит от

выбора метода деструктивной терапии. Сочетание с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, существенно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует рецидивированию. Адекватное лечение сопутствующих ИППП перед деструкцией кондилом позволяет достичь стойкого терапевтического эффекта.

При ОК необходимо проводить лечение обоим половым партнерам. Рекомендуются воздержи-

ваться от половых контактов в период приема лекарственных препаратов и использовать барьерную контрацепцию в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Лечение беременных с проявлениями ВПЧ-инфекции целесообразно проводить на ранних сроках с помощью деструктивных методов.

В таблице 4 приведены современные методы лечения заболеваний, вызванных ВПЧ [1-4, 6, 9-11, 14, 22- 24].

Таблица 4

Методы лечения заболеваний, вызываемых ВПЧ

Метод лечения	Необходимое оборудование и материалы	Методика применения и эффективность терапии	Примечания
Физические деструктивные методы лечения			
Электрохирургические методы (электрокоагуляция, электрокаустика, электроэксцизия)	Соответствующее электрохирургическое оборудование	Методики требуют обезболивания. Положительными моментами являются дешевизна, возможность применения в амбулаторных условиях. Эффективность лечения 60-95 %	Последствия лечения – возможно рубцевание и изъязвление. Необходимо предупреждение папилломатоза гортани у медицинского персонала из-за неполного сгорания вирусной ДНК (использование вакуум-экстракции дыма, защитных масок)
Лазеротерапия	Неодимовый, CO ₂ -лазер, диодный инфракрасный лазер	Необходимо обезболивание. Углекислый лазер меньше повреждает ткани, а неодимовый обладает лучшим гемостатическим эффектом. Кроме физического разрушения, лазеры оказывают токсическое действие на ВПЧ. Эффективность лазеродеструкции 60-95 %, высокий уровень рецидивирования – 4-22 %	Происходит выделение ДНК ВПЧ с лазерным дымом. Лазеротерапия целесообразна при лечении ОК у подростков, беременных, цервикальной внутриэпителиальной неоплазии. Недостатки - высокая стоимость оборудования, необходимость подготовки опытного персонала. Возможна комбинированная терапия с предварительным использованием подофиллотоксина (0,15 % крем)
Криотерапия	Наиболее часто используется жидкий азот, также оксид азота и диоксид углерода. Целесообразно использование аппаратов криодеструкции	Обезболивания, как правило, не требуется. Криотерапию можно проводить в режиме замораживания (10-120 с) или последовательного замораживания и оттаивания (не менее 2 циклов). Происходит лизис и гибель клеток при оттаивании. В среднем процедуры криодеструкции проводят 1 раз в неделю. Эффективность метода составляет 69-90 %, уровень рецидивирования – 10-15 %	Криодеструкция предпочтительна при крупных размерах ОК в случаях сочетания с другими ИППП. Недостатки метода - необходимость длительного курса лечения, возможность местного воспаления и отека, иногда – некроза ткани

<i>Химические деструктивные методы лечения</i>			
<p><i>Колломак</i> 10 г раствора содержат 2,0 г салициловой кислоты, 0,5 г молочной кислоты, 0,2 г поликанола 600 Производитель Генрих Мак Спадк. ГбХ и Ко. КГ, Октябрь Фрама С.А.Е. Египет</p>	<p>Является кератолитическим средством. Применяется при бородавках, мозолях, ороговениях кожи, омололестях, ОК. Не должен соприкасаться со слизистыми оболочками, в особенности опасно попадание в глаза (при случайном попадании – промыть большим количеством воды)</p>	<p>Препарат наносят на пораженную поверхность 1-2 раза в день. Курс лечения – 3-4 дня. При необходимости повторный курс через 7-10 дней. У взрослых можно применять в течение 1 дня не более 2,0 г салициловой кислоты (10,0 мл колломака). У детей – не более 0,2 г салициловой кислоты в сутки (1,0 мл препарата). В период беременности применение колломака допустимо только на ограниченную поверхность (не более 5 см³). При лечении ОК окружающую интактную кожу защищают цинковой пастой, лейкопластырем. Возможно проведение повторного курса после 7 дневного перерыва. Эффективность 1-го курса лечения –75%, 2-го – 94%.</p>	<p>Не следует применять у младенцев. Не рекомендуется наносить на родимые пятна, бородавки в области гениталий и лица. Противопоказанием является также почечная недостаточность</p>
<i>Противовирусные препараты</i>			
<p><i>«Кагоцел»</i> Таблетки по 0,012 г № 10. Другие компоненты таблеток: крахмал картофельный, кальция стеарат, сахар молочный. Производитель ООО «Ниармедик Плюс», Российская Федерация</p>	<p>Способен регулировать цитокиновый профиль клеток различного происхождения и моделировать его при инфицировании клеток вирусной инфекцией. Основной механизм действия – способность индуцировать продукцию позднего интерферона (смесью α- и β-интерферонов), обладающего высокой противовирусной активностью</p>	<p>При хронических вирусных инфекциях рекомендуется назначать одновременно с наружной терапией по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней, а затем по 1 таблетке 3 раза в день также в течение 5 дней. Всего на курс – 45 таблеток</p>	<p>«Кагоцел», при назначении в терапевтических дозах, нетоксичный, не накапливается в организме. Препарат не имеет мутагенных и тератогенных свойств, не имеет канцерогенного и эмбриотоксического действия</p>
<i>Цитотоксические препараты</i>			
<p><i>Пододифлотоксин</i> 0,25; 0,3 и 0,5% растворы 0,15; 0,3 и 0,5% крем</p>	<p>Коммерческое название - «Кондилин». Представляет собой наиболее активную в терапевтическом отношении фракцию в составе подофиллина</p>	<p>0,5% спиртовой раствор наносится 2 раза в день, 3-5 дней в неделю, в течение 4-6 недель. Лучший эффект (26-87%) наблюдается при лечении ОК в области препуциального мешка, головки полового члена, венозной борозды и вульвы. Возможно безопасное самостоятельное использование пациентами</p>	<p>Возможны побочные эффекты в виде мокнутия и раздражения. Мало эффективен при локализации в перианальной области, влагалитце и уретре. Препарат противопоказан при беременности. Недостатки – высокая стоимость, большая длительность лечения</p>

Возможность реактивации инфекции обуславливает необходимость комбинированного применения деструкции видимых проявлений и противовирусных препаратов с иммуномодулирующей активностью.

При изучении эффективности применения препаратов «Колломак» и «Кагоцел» в комплексной терапии больных с острыми кондиломами половых органов под наблюдением находилось 38 пациентов в возрасте от 19 до 44 лет. Длительность заболевания составила от 1 до 4 лет.

Из анамнеза установлено, что ранее по поводу инфицирования ВПЧ 29 (76,3%) пациентов обращались за помощью. Повторное появление остроконечных кондилом у всех исследуемых носило более выраженный и распространенный характер.

Остроконечные кондиломы располагались на крайней плоти у 12 (31,7%) больных, эндоуретрально – у 1 (2,6%), на головке полового члена – у 14 (36,8%), на крайней плоти и головке полового члена – у 11 (28,9%) пациентов.

До и после лечения всем больным проведено тщательное обследование, включающее общепринятые клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования, изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета. В качестве основного метода диагностики был использован метод ПЦР с определением типов вируса: 16 и 18, а также 31 и 33. Также всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее бактериоскопическое исследование отделяемого из мочеполовых путей, иммуноферментный анализ сыворотки крови на ИППП. По показаниям выполнялись ультразвуковое исследование органов малого таза, уретроскопия. В обязательном порядке, с диагностической целью, всем пациентам были проведены серологические реакции на сифилис

В комплексном лечении больных основной группы нами использовался препарат «Колломак». Его наносили специальным аппликатором 2 раза в сутки с интервалом 12ч в течение 3 дней ежедневно. В качестве иммуномодулятора использовали препарат «Кагоцел» (таблетки по 0,012 г)

по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 5 дней, а затем по 1 таблетке 3 раза в день также в течение 5 дней.

При рассмотрении полученных клинических результатов были проанализированы основные особенности течения заболевания, связь остроты начала и течения специфического процесса, тяжесть клинической картины, давность заболевания и частота рецидивов. Сразу после окончания терапии полное клиническое выздоровление отмечено у 36 (94,7%) пациентов. Наблюдение больных в течение года показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в 1-й год после лечения отмечен у 5 (13,2%) пациентов. ПЦР-контроль на ВПЧ проводился через 3 и 6 мес после лечения. У 34 (89,5%) больных результаты ПЦР были стабильно отрицательными. Побочные эффекты и аллергические реакции на прием «Кагоцела» и «Коломака» отсутствовали.

Таким образом, препараты «Колломак» и «Кагоцел» являются высоко эффективными лекарственными средствами для лечения остроконечных кондилом. Эффективность такой терапии составляет 89,5-94,7%, а частота рецидивов при применении данной методики – всего 13,2% (при мониторинге в течение года). Пациенты хорошо переносят терапию, ни у одного из них не возникло побочных явлений. Комплексное применение «Коломака» и «Кагоцела» у пациентов с остроконечными кондиломами может быть рекомендовано для использования в клинической и амбулаторной практике.

ПРОФИЛАКТИКА

Обследование всех половых партнеров больного ПВИ и их лечение в случае выявления признаков ВПЧ-инфекции. Необходимо использование барьерных контрацептивов в течение минимум 3 месяца после исчезновения бородавок у обоих постоянных партнеров. Для уменьшения распространения ВПЧ в популяции необходимо обязательное использование презервативов при случайных половых контактах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек кожи. Киев. 2004.
2. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Нагорный А.Е. Комплексная терапия остроконечных кондилом половых органов у мужчин с применением Кагоцела и Колломака // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 6 (11). – С. 81-84.
3. Кузнецова Ю.Н. Особенности лечения остроконечных кондилом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 1. – С. 39-43.

4. Мавров Г.І., Нагорный А.Е. Терапия ограниченных гиперкератозов и папилломатозов // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3(18). – С. 1-6.
5. Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Чінов Г.П., Нагорный О.С., Щербакова Ю.В. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламідіоз та сифіліс шляхом регулювання цитокінового профілю. Методичні рекомендації. Київ, 2005.
6. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. – Харьков: Факт, 2008. – 792 с.
7. Мавров И.И. Половые болезни / Харьков: Факт. 2002. – 789 с.
8. Проценко Т.В., Гончарова Я.А. Местный иммунный ответ у пациентов с доброкачественным и эпителиальным и новообразованиям и кожи и слизистых, обусловленным и вирусом папилломы человека // Дерматологія та венерологія. – № 3(33) – 2006. – С. 34-37.
9. Цветаева Ю.С. с соавт. Опыт применения колломака для лечения остроконечных кондилом // Вестник дерматологии. – 2001. – № 5. – С. 69-70.
10. Ault K.A. Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine // Obstet Gynecol Clin North Am. – Dec 2003. – № 30(4). – P. 809-17.
11. Chen K., Chang B.Z., Ju M., Zhang X.H., Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial // Br J Dermatol. – Mar 2007. – № 156(3). – P. 516-20.
12. Cubilla A.L., Lloveras B., Alejo M., Clavero O., Chau A., Kasamatsu E., Velazquez E.F., Lezcano C., Monfille-da N., Tous S., Alemany L., Klaustermeier J., Muñoz N., Quint W., de Sanjose S., Bosch F.X. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay // Am J Surg Pathol. – 2010 Jan. – № 34(1). – P. 104-14.
13. Futai M., Watanabe J, Jobo T, Tsunoda S, Nishimura Y, Watanabe K, Okayasu I, Unno N. Clinical significance of human papillomavirus genotype by linear array assay in Japanese women with uterine cervical lesions and type 16 physical status by in situ hybridization // Int J Gynecol Cancer. – 2009 Nov. – № 19(8). – P. 1396-401.
14. Focht D.R. 3rd, Spicer C., Fairchok M.P. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). Arch Pediatr Adolesc Med. // Oct 2002. – №. 156(10). – P. 971-974.
15. Giovannelli L., Migliore M.C., Capra G., Caleca M.P., Bellavia C., Perino A., et al. Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men // J Clin Microbiol. – Jan 2007. – № 45(1). – P. 248-251.
16. Huh W.K. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history // Obstet Gynecol. Jul. – 2009. – № 114(1). – P. 139-143.
17. Ljubojević S., Lipozencić J., Skerlev M., Zele-Starcević L., Ljubojević N., Babić D., Grubisić G., Jukić S. Diagnostic-therapeutic guidelines for men whose partners have HPV genital infection // Lijec Vjesn. – 2009 Sep-Oct. – № 131(9-10). – P. 269-274.
18. Li Y.J., Tsai Y.C., Chen Y.C., Christiani D.C. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma // Semin Oncol. – 2009. Dec. – № 36(6). – P. 542-552.
19. Ronco, G., N. Segnan, P. Giorgi-Rossi, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – № 98. – P. 765-774.
20. Sankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S., et al. HPV screening for cervical cancer in rural India // N Engl J Med. – 2009 Apr. – № 360(14). – P. 1385-1394.
21. Schmitt M., Dalstein V., Waterboer T., Clavel C., Gissmann L., Pawlita M. Diagnosing cervical cancer and high-grade precursors by HPV16 transcription patterns // Cancer Res. – 2010 Jan. – № 70(1). – P. 249-256.
22. Shaw M.B., Payne S.R. A simple technique for accurate diathermy destruction of urethral meatal warts // Urology. – May 2007. – № 69(5). – P. 975-976.
23. Sumino Y., Mimata H., Nomura Y. Urethral condyloma acuminata following urethral instrumentation in an elderly man // Int J Urol. – Oct 2004. – № 11(10). – P. 928-930.
24. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B., et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention // Clin Infect Dis. – Oct 2002. – № 35 (Suppl 2). – P. 210-224.

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА
ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕНЬ ШКІРИ,
ЩО ВИКЛИКАНІ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ
ЛЮДИНИ

**Г.І. Мавров, Ю.В. Щербакова,
Г.П. Чинов, О.Є. Нагорний**

Резюме. Інфекції, що викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ) відносяться до найбільш розповсюджених в світі інфекційних захворювань. ВПЛ викликає цілий ряд захворювань шкіри та слизових оболонок, підвищує ризик раку шийки матки. При пов'язаних з ВПЛ захворюваннях сечостатевої системи порушуються показники загального та місцевого імунітету. Стаття містить сучасні, обґрунтовані методи лікування. Дані наведені за результатами проведених наукових досліджень, в результаті яких запропоновано новий комплексний метод лікування гострих кондилом з використанням деструктивних речовин та імуномодулюючих засобів («Колломак» та «Кагоцел»). Ефективність комплексної терапії, що розроблена, складає до 94,7%.

Ключові слова: вірус папіломи людини, гострі кондиломи, комплексний метод лікування.

THE DIAGNOSTIC AND
TREATMENT METHODS OF SKIN
LESIONS, INDUCED BY HUMAN
PAPILLOMA VIRUS

**G.I. Mavrov, I.V. Shcherbakova,
G.P. Chinov, A.E. Nagornyi**

Resume. The Human Papilloma Virus (HPV) induced infectious are the most widespread in the world. HPV produced a whole number skin and mucous diseases, increase the risk of appearance of cervix the cancer. Abnormalities of the general and the local immunity are connected with HPV induced urogenital system diseases. The article includes the modern, valid treatment methods. The data are based on the scientific researches, in the result of one proposed a new complex method of an acute condylomas treatment with destruction and immunomodulate agents using («Collomak» and «Kagocel»). The complex method efficacy is 94,7%.

Keywords: the human papilloma virus, an acute condylomas, the complex method of treatment.

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНІ ДЕРМАТОЗИ

Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМНУ України», м. Харків

Резюме. Представлено аналіз стану ліпідного обміну у 330 хворих на поширені дерматози, серед яких було 222 хворих на псоріаз, 38 – на лікарську хворобу, 60 – на хронічну істинну екзему в стадії загострення та 10 – на atopічний дерматит. Результати проведених досліджень свідчили про метаболічні порушення ліпідного обміну, що проявлялося вищим рівнем підвищенням вмісту загальних ліпідів, фосфоліпідів, первинних та вторинних продуктів метаболізму – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, молекул середньої маси, інтенсивності біохемілюмінесценції та фосфоресценції

Ключові слова: поширені дерматози, метаболічні порушення, ліпідний обмін

ВСТУП

В патогенезі поширених дерматозів дотепер дискутується роль порушень ліпідного обміну, вклад якого має не останнє значення в метаболічних порушеннях, індивідуальних як метаболічний синдром (МС). Незважаючи на те, що в Україні відсутні статистичні дані щодо його розповсюдженості, в загальній популяції МС коливається від 20 до 32% [9]. Серед найважливіших факторів ризику МС відмічають не тільки надмірне харчування з високим вживанням жирів і вуглеводів, але й гіподинамію, що на тлі зниження енергетичних витрат, а також можливостей печінки і м'язів депонувати глюкозу у вигляді глікогену зумовлює гіперглікемію та стимулює процеси утворення жиру. Ці процеси, в свою чергу, призводять до збільшення загальної жирової маси тіла, яка активно впливає на гормональний баланс у організмі, а гормональні зміни сприяють посиленню інсулінорезистентності та порушенням метаболізму глюкози і ліпідів [10]. Ліпіди та фосфоліпіди є неодмінним компонентом клітинних елементів і виконують низку життєво важливих функцій в організмі, зокрема в енергозабезпеченні, активації імунних та ферментативних процесів, а перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграє роль універсального механізму регуляції клітинного метаболізму. Сам процес ПОЛ, як окиснення ліпідів активними радикалами кисню, відбувається через стадію утворення пероксидів та гідропероксидів ліпідів, при цьому активні

радикали кисню залучаються в молекули ненасичених жирних кислот фосфоліпідів мембран, які є основним субстратом ПОЛ [4]. Враховуючи вищевикладене, метою нашої роботи стали комплексні дослідження ліпідного обміну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих на поширені дерматози вимірювали артеріальний тиск у положенні сидячі через 5 хвилин після перебігу. У разі систолічного артеріального тиску вище 140 мм рт. ст. та діастолічного вище 90 мм рт. ст. продовжували вивчати інші клінічні критерії метаболічних порушень такі, як індекс маси тіла (ІМТ), існування вісцерального та абдомінального типів ожиріння (відкладання жиру переважно у сальнику та брижейці). Індекс маси тіла обчислювали за формулою – $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$, котрий для чоловіків і жінок рахували нормальним при значеннях від 20 до 24, 9 кг/м². З метою оцінки абдомінального типу ожиріння заміряли коло талії (КТ, на рівні пупка) та коло стегнів (КС, за найбільшим колом – на рівні сідниць). Абдомінальний тип ожиріння встановлювали у тому разі, коли величина КТ/КС у чоловіків була більше 0,9, а у жінок – більше 0,8. Вісцеральний тип ожиріння виявляли простим антропометричним вимірюванням кола талії (КТ) і його діагностували у тому разі, коли коло талії у віці до 40 років равнялося 1 м і більше та 0,9 м і більше – у віці 41–60 років [5, 9].

Крім загальноклінічних та антропометричних досліджень, визначали вміст холестерину і тригліцеридів (ТГ) з використанням наборів реагентів фірми «Cone - Lab» (Фінляндія) та «Roche» (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі «Cobas mīa» фірми «Гофман-Лярош» (Австрія, Швейцарія).

Ліпіди загальні, ліпіди дуже низької, низької (ХЛПНЦ) та високої (ХЛПВЦ) щільності, фосфоліпіди, а також ненасичені естерифіковані жирні кислоти (НЕЖК) виявляли традиційними методами [3, 6, 7, 8].

Про інтенсивність ПОЛ судили за вмістом в сироватці крові його первинних продуктів – дієнових кон'югатів, вторинних продуктів – малонового діальдегіду (МДА), а також молекул середньої маси [2, 4]. Для вивчення антирадикального захисту досліджували активність каталази, вміст вітамінів А, Е [1].

Статистична обробка результатів дослідження виконували за допомогою пакетів прикладних програм STATISTIKA 6.0 та SPSS 7.5.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під наглядом було 222 хворих на псоріаз, 38 – на лікарську хворобу, 60 – на хронічну істинну

екзему в стадії загострення, 10 – на atopічний дерматит, усього 330 хворих на поширені дерматози (табл.1). аналіз хворих за статтю показав, що на псоріаз і екзему хворіють однаково як чоловіки (відповідно 34,85% і 8,79%), так і жінки (відповідно 32,42% і 9,39%), в той час як на лікарську хворобу і atopічний дерматит – переважно жінки (відповідно 8,48% і 2,42%) (табл.1).

Давність захворювання на поширені дерматози коливалась від 1 місяця до 10 років і більше, при цьому серед хворих на псоріаз переважали особи, у яких давність захворювання була понад 10 років (51,92%) та в інтервалах від 2,1 – 5 років (18,27%) і від 5,1 – 10 років (12,5%). За соціальним статусом на поширені дерматози в рівному ступені хворіли робітники (23,72%), домогосподарки (23,72%), учні та студенти (23,72%), а також службовці (20,33%).

Аналіз хворих на псоріаз за віком свідчив, що серед обстежених переважали хворі, які відносились до градації 41-50 років (20,72%) та градацій до 20 років (17,57%) і 21 – 30 років (17,12%). Найменше серед обстежених було хворих у віці 60 і більше років (11,71%) (табл.2).

Серед 222 хворих на псоріаз у 203 (91,44%) обстежених була діагностована прогресивна стадія, а у 19 (8,56%) – стаціонарна стадія (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл хворих на поширені дерматози за статтю

Групи обстежених	Стать				Усього хворих	
	Чоловіки		Жінки			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс.число	%
Хворі на псоріаз	115	34,85	107	32,42	222	67,27
Хворі на лікарську хворобу	10	3,03	28	8,48	38	11,52
Хворі на екзему	29	8,79	31	9,39	60	18,18
Хворі на atopічний дерматит	2	0,61	8	2,42	10	3,03
Усього хворих	156	47,27	174	52,73	330	100,0

Таблиця 2

Розподіл хворих на псоріаз залежно від віку та стадії перебігу

Вік	Групи обстежених					
	Хворі на прогресивну стадію		Хворі на стаціонарну стадію		Усього хворих	
	Абс. Число	%	Абс. Число	%	Абс. Число	%
До 20	31	13,96	8	3,60	39	17,57
21-30	37	16,67	1	0,45	38	17,12
31-40	33	14,86	4	1,80	37	16,67
41-50	43	19,37	3	1,35	46	20,72
51-60	33	14,86	3	1,35	36	16,22
60 і більше	26	11,71	0	0,00	26	11,71
Усього хворих	203	91,44	19	8,56	222	100

Серед клінічних варіантів переважали хворі з бляшковим псоріазом (86,95%), в той час як великобляшковий та ексудативний псоріаз реєстрували відповідно у 4,95% та у 4,05% хворих (табл. 3).

Серед обстежених на псоріаз найчастіше реєстрували хворих з втратою сезонності (51,80%) та за зимовим типом (36,94%) (табл. 4).

Серед обстежених на лікарську хворобу переважали хворі у віці 21-30 років (26,32%) та у віці 41-50 років (23,68%) (табл. 5).

Серед хворих на лікарську хворобу (ЛХ) 21 (55,26%) обстежений був з клінічними її проявами, а у 17 (44,74%) ЛХ була в анамнезі (табл. 6). За клінічними проявами ЛХ найчастіше про-

Таблиця 3

Клінічні варіанти перебігу псоріазу

Клінічні варіанти	Групи обстежених					
	Хворі на прогресивну стадію		Хворі на стаціонарну стадію		Усього хворих	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Бляшковий псоріаз	180	81,08	13	5,86	193	86,95
Великобляшковий псоріаз	8	3,60	3	1,35	11	4,95
Бляшковий + псоріатична артропатія	4	1,80	0	0,00	4	1,80
Ексудативний псоріаз	7	3,16	2	0,90	9	4,05
Краплевидний псоріаз	4	1,80	0	0,00	4	1,80
Пустулезний псоріаз	0	0,00	1	0,45	1	0,45
Усього хворих	203	91,44	19	8,56	222	100

Таблиця 4

Розподіл хворих на псоріаз за сезонністю захворювання

Сезонність захворювання хворих на псоріаз	Групи обстежених					
	Хворі на прогресивну стадію		Хворі на стаціонарну стадію		Усього хворих	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Зимовий тип	74	33,33	8	3,60	82	36,94
Літній тип	19	8,56	6	2,70	25	11,26
Втрата сезонності	110	49,55	5	2,25	115	51,80
Усього хворих	203	91,44	19	8,56	222	100

Таблиця 5

Розподіл хворих на лікарську хворобу (ЛХ) за віком

Вік	Групи обстежених хворих на ЛХ					
	Хворі з клінічними проявами ЛХ		Хворі з ЛХ в анамнезі		Усього хворих на ЛХ	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20	3	7,89	2	5,26	5	13,16
21-30	4	10,53	6	15,79	10	26,32
31-40	4	10,53	1	2,63	5	13,16
41-50	7	18,42	2	5,26	9	23,68
	2	5,26	3	7,89	5	13,16
60 і більше	2	5,26	2	5,26	4	10,53
Усього хворих	22	57,89	16	42,11	38	100

Таблиця 6

Клінічні варіанти перебігу лікарської хвороби

Клінічні варіанти	Групи обстежених					
	Хворі з клінічними проявами ЛХ		Хворі з ЛХ в анамнезі		Усього хворих	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
За типом екземи	4	10,53	10	26,32	14	36,84
За типом васкуліту	1	2,63	2	5,26	3	7,89
За типом фіксованої еритеми	2	5,26	1	2,63	3	7,89
За типом екзантеми	1	2,63	1	2,63	2	5,26
За типом алергічного дерматиту	4	10,53	1	2,63	5	13,16
За типом кропив'янки	9	23,68	2	5,26	11	28,95
Усього хворих	21	55,26	17	44,74	38	100

тікала по типу екземи (14 хворих, 36,84%) та кропив'янки (11 хворих, 28,95%) (табл. 6).

Серед обстежених на хронічну істинну екзему в стадії загострення переважали хворі у віці 41-50 років (30,0%) та у віці 51-60 років (25,0%) (табл. 7).

Серед усіх обстежених на екзему була виявлена істинна екзема, яка у 45 (75%) хворих перебігала як гострий процес, а у 15 (25%) – як рецидив хронічної екземи (табл. 7). За клінічними проявами хворі на екзему розподілялися на хворих з ліхеноїдною формою (33,4%) і дисгідротичною формою (66,6%).

Надмірна маса тіла була виявлена практично у всіх хворих. При визначенні рівня глюкози в крові натще гіперглікемія виявлена у 33,3% обстежених, а у 50% – зниження толерантності до глюкози (за даними глюкозо толерантного тесту).

Дослідження жирового обміну у хворих на псоріаз як в прогресивну, так і в стаціонарну стадії виявило вірогідні зміни у бік підвищення загальних ліпідів у хворих лише на прогресивну стадію у порівнянні з відповідними показниками осіб контрольної групи. Рееструвався також підвищений вміст фосфоліпідів у хворих на прогресивну і стаціонарну стадії. Підвищений вміст холестерину встановлено лише у 12% хворих (табл. 8).

Результати дослідження стану переокисного окислення ліпідів представлено в табл. 9. Як свідчать дані табл. 9, при розповсюдженому псоріазі тільки в прогресивну стадію збільшується інтенсивність біохемілюмінесценції та фосфоресценції, вміст проміжних і кінцевих продуктів метаболізму – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, а також вміст молекул середньої маси (МСМ).

Таблиця 7

Розподіл хворих на екзему за віком

Вік	Групи обстежених хворих на екзему					
	Хворі на гостру екзему		Хворі на хронічну екзему		Усього хворих	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20	4	6,67	0	0,00	4	6,67
21-30	3	5,00	3	5,00	6	10,00
31-40	4	6,67	2	3,33	6	10,00
41-50	14	23,33	4	6,67	18	30,00
51-60	14	23,33	1	1,67	15	25,00
60 і більше	6	10,00	5	8,33	11	18,33
Усього хворих	45	75,00	15	25,00	60	100

Таблиця 8

Показники жирового метаболізму у хворих на псоріаз

Показники	Прогресивна стадія		Стаціонарна стадія		Контрольна група	
	К-ть хворих		К-ть хворих		К-ть хворих	
Ліпіди загальні (ммоль/л)	82	6,49±1,08 ³	14	5,96±1,18	24	4,72±0,76 ¹
Ліпіди дуже низької щільності (ммоль/л)	44	0,45±0,13	9	0,41±0,12	24	0,65±0,56
Ліпіди низької щільності (ммоль/л)	44	2,95±0,81	9	2,82±0,94	24	2,85±0,35
Ліпіди високої щільності (ммоль/л)	44	1,39±0,87	9	1,14±0,85	24	1,4±0,7
Фосфоліпіди (ммоль/л)	39	2,93±1,22 ³	5	3,03±1,47 ³	18	0,71±0,11 ¹²
Тригліцериди (ммоль/л)	44	1,01±0,28	9	0,92±0,27	24	1,08±0,74
Холестерин (ммоль/л)	83	5,36±0,89	14	5,02±1,05	24	4,55±0,92

Примітка: 1 – вірогідно відрізняється від показників хворих на прогресивну стадію, 2 – вірогідно відрізняється від показників хворих на стаціонарну стадію, 3 – вірогідно відрізняється від показників контрольної групи.

Таблиця 9

Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на розповсюджений псоріаз, прогресивну стадію

Показники	Хворі на прогресивну стадію розповсюдженого псоріазу		Контрольна група		
	Кіл-ть хв.		Кіл-ть хв.		P
ІБХЛ (імп/с)	16	1435,13±24,94	11	843,91±15,59	<0,05
МДА (мкм/л)	16	4,16±0,20	11	2,78±0,08	<0,05
Дієни (мкм/л)	16	28,04±1,65	11	13,35±0,70	<0,05
2,4 ДНФ-А Y320	16	47,06±1,92	11	29,88±1,03	<0,05
2,4 ДНФ-К Y380	16	65,32±2,29	11	26,53±0,76	<0,05
МСМ (усл.од)	16	0,71±0,95	11	0,18±0,01	<0,05
ЛП	16	3,71±0,19	11	1,12±0,05	<0,05
Фосфоресценція (імп/с)	16	2099,25±71,07	11	1171,82±26,82	<0,05

Результати досліджень системи антиоксидантного захисту представлені в таблиці 10. Як свідчать дані таблиці 10, у хворих на псоріаз як в прогресивну стадію, так і в стаціонарну реєструються підвищеними активність каталази, вміст

гаптоглобіна, вітаміна Е та сульфгідрильних груп на фоні низьких показників вітаміну А у порівнянні з відповідними показниками практично здорових осіб.

Таблиця 10

Показники антиоксидантного захисту у хворих на розповсюджений псоріаз

Показники	Прогресивна стадія		Стаціонарна стадія		Контрольна група	
	К-ть хворих		К-ть хворих		К-ть хворих	
Каталаза (мкат/л)	41	9,2±1,30	5	6,41±1,12	17	5,34±1,28
Гаптоглобін (г/л)	41	2,7±0,05	5	1,8±0,04	17	0,56±0,08
Вітамін Е (мкм/л)	39	64,29±5,76 ³	14	68,65±5,95 ³	26	7,01±0,97 ¹²
Вітамін А (мкм/л)	39	3,46±0,91 ³	14	3,67±1,25 ³	18	81,17±3,43 ¹²
Сульфгідрильні групи (мкм/л)	41	0,32±0,02	7	0,23±0,03	17	0,11±0,05

Примітка: 1 – вірогідно відрізняється від показників хворих на прогресивну стадію, 2 – вірогідно відрізняється від показників хворих на стаціонарну стадію, 3 – вірогідно відрізняється від показників контрольної групи.

Щодо хворих на екзему та лікарську хворобу (ЛХ), то у них також, як і у хворих на псоріаз, спостерігається значне збільшення вмісту продуктів ПОЛ, рівня первинних та вторинних продуктів, який підвищувався в 1,5 рази, в той час як вміст МДА лише на 25%. Одержані данні свідчать про те, що у хворих на екзему та лікарську хворобу значно прискорюються початкові стадії ПОЛ (утворення ДК), а реакції трансформації поліненасичених жирних кислот до діальдегідних продуктів (МДА) менш інтенсивні, про що свідчить рівень МДА в сироватці крові (табл. 11).

Відомо, що антиоксидантна система (АОС) забезпечує контроль за накопиченням продуктів ПОЛ. Каталаза і церулоплазмін є ферментами антиперексидного захисту, які приймають участь в утилізації перекису водню шляхом блокування дії активних форм кисню на стадії ініціації вільнорадикального окислення. Встановлено, що у хворих на екзему та лікарську хворобу спостерігається активація каталази та підвищений рівень церулоплазміну (табл. 12), загальна ж антиоксидантна активність плазми крові залишається на рівні контрольних значень.

Можна припустити, що активація антиоксидантних ферментів у хворих на екзему та ЛХ є одним із молекулярних адаптаційних механізмів екстренної детоксикації, яка спрямована на зв'язування токсичних продуктів ПОЛ в крові.

ВИСНОВКИ

Таким чином, дослідження ліпідного обміну у хворих на поширені дерматози виявили порушення ліпідного обміну. Так, у хворих на псоріаз виявило вірогідні зміни у бік підвищення загальних ліпідів лише у хворих на прогресивну стадію, а також підвищений вміст фосфоліпідів у хворих як на прогресивну, так і стаціонарну стадії. При дослідженні стану ПОЛ у хворих на псоріаз лише в прогресивну стадію встановлено збільшення інтенсивності біохемілюмінесценції та фосфоресценції, вмісту первинних та вторинних продуктів метаболізму – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, а також вмісту молекул середньої маси. Дослідження системи антиоксидантного захисту свідчать про підвищення активності каталази, вмісту гаптоглобіну, вітаміну Е та сульфгідрильних груп на фоні низьких показників вітаміну А.

У хворих на екзему та лікарську хворобу спостерігається підвищення в 1.5 рази рівня первинних та вторинних продуктів ПОЛ, в той час як підвищення вмісту МДА лише на 25%, що вказує на значне прискорення початкових стадій ПОЛ на фоні менш інтенсивного перебігу реакцій трансформації поліненасичених жирних кислот до діальдегідних продуктів. Підвищення вмісту антиоксидантних ферментів (активація каталази та підвищення рівня церулоплазміну) у хворих на екзему свідчать про активацію молекулярних адаптаційних механізмів екстренної детоксикації, яка спрямована на зв'язування токсичних продуктів ПОЛ в крові.

Таблиця 11

Вміст молекулярних продуктів пероксидації ліпідів в сироватці крові практично здорових донорів та хворих на екзему

Обстежені групи	ДК, Е/мл	ТК, Е/мл	ОДК, Е/мл	МДА, ммоль/мл
Практично здорові донори	N = 23 35,68 ± 1,49	n = 23 10,81 ± 0,5	n = 22 9,16 ± 0,41	n = 47 0,74 ± 0,03
Хворі на екзему	N = 27 50,67 ± 1,44*	n = 26 15,88 ± 0,62*	n = 26 13,54 ± 0,56*	n = 48 0,93 ± 0,02**

Примітка: р – дано відносно до групи практично здорових донорів: * – P<0,01; ** – P<0,05.

Таблиця 12

Стан показників антиоксидантної системи крові у хворих на екзему та практично здорових донорів

Обстежені групи	Антиокислювальна активність плазми крові, %	Рівень церулоплазміна в плазмі крові, мг/л	Активність каталази в еритроцитах, у.е.	Рівень перекисного гемолізу еритроцитів, %
Практично здорові донори	n = 25 48,39 ± 1,54	n = 49 265,26 ± 11,8	n = 20 0,089 ± 0,005	n = 10 9,25 ± 1,38
Хворі на екзему	n = 109 47,85 ± 1,02	n = 73 299,33 ± 10,61*	n = 87 0,120 ± 0,006*	n = 73 11,68 ± 2,85*

Примітка: р – дано відносно до групи практично здорових донорів, * – P<0,01.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурнусус З.И., Сурай П.Ф., Бурнусус К.Г. Определение α -токоферола в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1991. – № 4. – С. 49-51.
2. Габриэлян Н.Н., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
3. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 607 с.
4. Лемко І.С., Андрашко Ю.В., Габор М.Л., Небесник О.І. Роль показників перекисного окиснення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту у формуванні оксидантного стресу у хворих на псоріаз // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – №3. – С. 5-8.
5. Лишневская В.Ю. Метаболический синдром в клинике врача общей практики // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 2. – С. 18-28.
6. Методы биохимических исследований / Под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 270 с.
7. Практикум по биохимии / Под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160-161.
8. Руководство к лабораторным работам по биологической химии / Под ред. Т.Т.Березова. – М.: Медицина, 1976. – С. 118-256.
9. Томашевська О.Я., Дзись Є.І. Сучасні погляди на метаболічний синдром як на постпрандіальну хворобу // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 2. – С. 57-63.
10. Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 36-39.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ
ДЕРМАТОЗАМИ**

Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова

Резюме. Представлен анализ состояния липидного обмена у 330 больных распространенными дерматозами, среди которых было 222 больных псоріазом, 38 – лекарственной болезнью, 60 – хронической истинной экземой в стадии обострения, 10 – атопическим дерматитом. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о метаболических нарушениях липидного обмена, что проявлялось достоверным повышением содержания общих липидов, фосфолипидов, первичных и вторичных продуктов метаболизма – диеновых конюгатов и малонового диальдегида, молекул средней массы, интенсивности биохемилуминесценции и фосфоресценции сыворотки крови.

Ключевые слова: распространенные дерматозы, метаболические нарушения, липидный обмен.

**LIPID METABOLISM
DISORDERS IN PATIENTS
WITH SPREAD
DERMATOSES**

E.M. Soloshenko, N.V. Zhukova

Resume. The analysis of lipid metabolism status in 330 patients with spread dermatoses such as psoriasis (222 patients), drug disease (38 ones) and chronic true eczema in acute stage (60 ones) as well as atopic dermatitis (10 persons) is presented. The results of the investigations are to testify lipid metabolism disorders revealed in reliable increase of level of general lipids, phospholipids, primary and secondary metabolites of diene conjugates and malone dialdehyde, medium weight molecules as well as serum biochemical luminescence and phosphorescence intensity increase.

Keywords: spread dermatoses, metabolic disorders, lipid metabolism.

ОБМЕЖЕНА СКЛЕРОДЕРМІЯ ТА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ

Л.Д. Калюжна, О.М. Зінчук, І.М. Бондаренко

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Національний медичний університет ім. Данила Галицького*

Резюме. *В статті представлені результати серологічного дослідження 18 хворих на обмежену склеродермію. У 22,2 % хворих виявлено діагностичний титр протибореліозних антитіл, що на думку авторів підтверджує бореліозну природу хвороби. Рекомендується всім хворим на обмеженою склеродермією, у яких виявляється діагностичний рівень протибореліозних антитіл, проводити повноцінний курс протимікробної терапії бензилпеніциліном.*

Ключові слова: *обмежена склеродермія, Лайм-бореліоз, бензилпеніцилін, протибореліозні антитіла.*

ВСТУПЛЕНИЕ

Серед системних захворювань сполучної тканини важливе значення займає склеродермія. В останні роки чітко визначилися два різновиди склеродермії: системна та обмежена [2; 19]. Системна склеродермія, або системний склероз, традиційно відноситься до автоімунних захворювань. У випадках, коли шкірні зміни плямисті та асиметричні, слід думати про обмежену склеродермію («morphea» в іноземній літературі), яка поділяється на бляшкову, поверхневу та лінійну. У США захворюваність обмеженою склеродермією складає 27 на 1 млн. популяції. Жінки хворіють у 2,6 разів частіше, ніж чоловіки, а діти та підлітки серед хворих складають 20%.

Вважається, що склероз шкіри при обмеженій склеродермії спричинений трьома патогенетичними механізмами: судинними порушеннями, активацією Т-клітин та порушенням продукції сполучної тканини фібробластами. Патологічно підвищена продукція колагену при обмеженій склеродермії індукується інтерлейкіном-4 та фактором некрозу пухлин α (TNF- α) [2; 10; 19].

Особливістю обмеженої склеродермії є наявність декількох клінічних варіантів. При обмеженій формі склеродермії ураження можуть локалізуватися на різних ділянках шкіри у вигляді бляшок. Вогнища ураження бувають круглої або овальної форми, до декількох сантиметрів у діаметрі, у кількості від одного до 7-10. Колір шкіри у місцях ураження жовтувато-білий, по периферії – рожево-бузковий, із лівідним віночком («lilac tinge»), який є відображенням прогресування процесу. В центрі бляшки відзначається різного

ступеня дерматосклероз у вигляді ущільненої шкіри, восковидно-сіруватого забарвлення або кольору слонової кістки, із гладкою блискучою поверхнею. Периферичний ріст бляшки та поява нових вогнищ відбувається повільно. У вогнищах та прилеглих ділянках шкіри в деяких випадках спостерігаються пігментація та телеангіектазії. Ріст волосся на цих ділянках відсутній [14].

Незважаючи на проведені імунологічні та біохімічні дослідження, залишається нез'ясованою природа локального асиметричного запалення шкіри з наступним склерозом. Так, вивчалась і роль *Borrelia burgdorferi* як етіологічного фактора обмеженої склеродермії. В окремих роботах стверджується, що у деяких хворих, переважно мешканців Європи, обмежена склеродермія є одним із проявів пізнього періоду Лайм-бореліозу [15; 22].

Лайм-бореліоз (ЛБ) є полісистемним захворюванням з класичними шкірними ознаками, яке спричиняється спірохетою *Borrelia burgdorferi* і передається через присмокування іксодових кліщів. Життєвий цикл кліща *I. ricinus* триває в середньому 2-3 роки і характеризується перетворенням яйця в личинку – німфу – імаго [4; 8; 9; 17]. Основним показником ступеня епідемічного неблагополуччя окремих біотопів є рівень спонтанної зараженості кліщів бореліями, який може коливатися в широких межах. В Україні зараженість кліщів *I. ricinus* бореліями коливається на різних територіях – від 6,45-25,0 % (Західна Україна) [7] до 100 % (окремі райони м. Києва і приміської зони) [1].

ЛБ є типовим спірохетозом і йому притаманний ряд клініко-патогенетичних особливостей цієї групи інфекційних хвороб, в тому числі здат-

ність до тривалої персистенції збудника в організмі, системне ураження різних органів, схильність до хронізації [3; 20]. Відповідно до існуючих уявлень, в перебігу бореліозного інфекційного процесу розрізняють три стадії. Перша – стадія локальної інфекції (патологічний процес розвивається в місці проникнення збудника); друга – стадія дисемінації (збудник поширюється по організму від місця первинного проникнення); третя – стадія органних уражень (наслідок персистенції і тривалого патогенного впливу борелій на органи і системи, імунопатологічні розлади).

Характерною ознакою ЛБ, і до того ж часто першою, є виникнення на шкірі еритеми, яка може бути кільцеподібною або гомогенною [13]. Вперше кільцеподібну еритему після присмокування кліща описав Afzelius в 1909 році і назвав її «мігруючою еритемою» [16], а доповнив цю назву, як «еритема хронічна мігруюча», Lipschutz [18]. Тому дерматологи іноді називають цей висип мігруючою еритемою Афцеліуса-Ліпшюца. Мігруюча еритема виступає важливою клінічною ознакою ранньої стадії. Типовою є поява через 7-15 діб від моменту присмокування кліща еритематозної плями, яка швидко збільшується в розмірах і сягає в діаметрі 5-30 см. У 20-25% хворих можуть з'являються дочірні кільця, які виникають внаслідок присмокування декількох кліщів, або частіше є результатом дисемінації збудника. Ці елементи вторинної еритеми є меншими за розміром і не такі яскраві. Системні прояви ЛБ полягають у втомлюваності, артралгії, міальгії та гарячці. Проявами стадії десемінації можуть бути неврологічні ураження (полірадикулонейропатія), артрит, кардит, гепатит, увеїт.

Аргументами на користь асоціації збудника *B. burgdorferi* із обмеженою склеродермією є еритематозний віночок, який схожий на мігруючу еритему при ЛБ та ефективність лікування пеніциліном [6; 12]. Крім того, у частини хворих на обмежену склеродермію виявляють протибореліозні антитіла [15; 22]. Інші автори ставлять під сумнів етіологічне значення *B. burgdorferi* у виникненні обмеженої склеродермії і стверджують, що пізні ураження шкіри при ЛБ можуть супроводжуватися псевдосклеротичними змінами, які, проте, не можна вважати проявом істинної обмеженої склеродермії [11; 21]. Тому поряд із інфекційною теорією розвитку склеродермії допускається мультифакторіальний генез захворювання, обумовлений взаємодією ряду несприятливих екзо- та ендогенних факторів. Значення *B. burgdorferi* як етіологічного фактора

ЛБ, зокрема в Україні, потребує подальшого дослідження.

Результатом багаторічних детальних досліджень було виявлення генетичної гетерогенності збудників ЛБ, що зумовлює регіональні особливості клінічного перебігу хвороби в різних країнах [9; 20]. У вітчизняній науковій літературі ми не знайшли даних дослідження регіональних особливостей хронічних уражень шкіри при ЛБ, зокрема обмеженої склеродермії, які були б проведені на місцевому клінічному матеріалі. А тому метою нашого дослідження було з'ясування значення *Borrelia burgdorferi* як етіологічного фактора обмеженої склеродермії в Україні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ми ставили завдання включати в дослідження хворих, у яких діагноз обмеженої склеродермії встановлювався вперше, та протягом останніх двох років не вживали антибактеріальної терапії.

Матеріалом для дослідження послужили результати спостережень 18 хворих на обмежену склеродермію, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у дерматологічному відділенні Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні. Всім хворим з обмеженою склеродермією досліджували рівень протибореліозних антитіл IgM та IgG в ІФА. Використовували діагностичну тест-систему науково-виробничої фірми «Omnix» (СПБ, Росія). Дослідження проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Результати досліджень порівнювали з аналогічними показниками контрольної групи, яку становили 16 хворих на коросту, які проходили стаціонарне лікування у цьому ж відділенні.

Серед 18 хворих на обмежену склеродермію ураження у вигляді бляшок виявлені у 15 хворих (з них у 9 хворих на стадії прогресування), поверхнева форма хвороби (атрофодермія Пазіні-П'єрїні) – у 3 хворих. Більша частина хворих на обмежену склеродермію звертались за медичною допомогою через 2-3 роки після початку захворювання. Пізні звернення за медичною допомогою пояснювались тим, що на ранніх термінах хвороби пацієнти або не помічали шкірних уражень, або займались самолікуванням. За даними анамнезу із факторів, що передували захворюванню, відмічено: укуси кліща – у 3 хворих, надмірна інсоляція у – 3 хворих, загострення фокальної інфекції – у 3 хворих, переохолодження – у 2 хворих, стрес-реакції – у 1 хворого.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 18 хворих на обмежену склеродермію, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в дерматологічному відділенні, діагностичний рівень протибореліозних антитіл виявлено у 4 хворих (22,2 %), в той час як у пацієнтів з коростою, які становили контрольну групу, ні в однієї особи не виявлено протибореліозних антитіл ($p < 0,05$) – табл. 1. Причому у 2-х хворих на обмежену склеродермію виявлено в діагностичному титрі антитіла обох класів (IgM та IgG), в той час, як у інших 2-х хворих виявлено протибореліозні антитіла тільки IgM, або IgG (табл. 2).

Таблиця 1

Частота виявлення протибореліозних антитіл у пацієнтів дерматологічного відділення з діагнозом обмежена склеродермія

	Всього хворих	Серопозитивні хворі	
		n	%
Хворі на обмежену склеродермію	18	4	22,2*
Контрольна група (хворі на коросту)	16	0	0

Очевидно, що діагностичний рівень протибореліозних антитіл в ІФА у 4-х хворих на обмежену склеродермію свідчить про бореліозну природу хвороби. Відомо, що загальноприйнятим способом лікування обмеженої склеродермії, який застосовується з 50-х років минулого століття, є пеніцилінотерапія, теоретичним обґрунтування якої є здатність метаболіту пеніциліну – пеніциламіну інгібувати утворення нерозчинного колагену [5]. При обмеженій склеродермії призначається бензилпеніцилін по 500 тис. МО два рази на добу на курс 15-20 млн МО.

На нашу думку, позитивний ефект бензилпеніциліну у частини хворих на обмежену склеродермію пов'язаний не стільки з інгібіцією нерозчинного колагену пеніциламіном, скільки з емпіричною протимікробною терапією з позитивним

ЛІТЕРАТУРА

1. Акимов И.А. Иксодовые клещи г. Киева – урбозоологические и эпизоотологические аспекты / И.А. Акимов, И. В. Небогаткин // Вестн. зоологии. – 2002. – № 1. – С. 91-95.
2. Бутов Ю.С., Тосузов Р.Т. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и терапии склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. – № 4. – С.15-19.
3. Воробьева Н.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы / Н.Н. Воробьева // Рос. мед. журн. – 2000. – №6. – С. 33-38.

Таблиця 2

Рівень протибореліозних антитіл у серопозитивних хворих на обмежену склеродермію за значенням коефіцієнта серопозитивності (КС)

Хворі з діагностичним титром протибореліозних антитіл	Діагноз	Значення КС	
		IgM	IgG
1-й	Обмежена склеродермія	4,89	1,23
2-й	Обмежена склеродермія	2,29	1,99
3-й	Обмежена склеродермія на стадії прогресування	негатив.	1,78
4-й	Обмежена склеродермія на стадії прогресування	1,12	негатив.

ефектом у випадку бореліозної природи хвороби. Вважаємо за доцільне пацієнтам з обмеженою склеродермією, у яких виявляється діагностичний рівень протибореліозних антитіл, проводити повноцінний курс протимікробної терапії бензилпеніциліном по 6 млн МО на добу протягом 21-28 днів.

ВИСНОВКИ

1. У 22,2% хворих на обмежену склеродермію виявлено діагностичний рівень антитіл до антигенів *B. burgdorferi* в сироватці крові, в той час як у контрольній групі хворих з протибореліозними антитілами не виявлено ($p < 0,05$), що підтверджує бореліозну природу хвороби.

2. Всім хворим на обмежену склеродермію доцільно проводити визначення протибореліозних антитіл в сироватці крові за допомогою ІФА.

3. Пацієнтам з обмеженою склеродермією, у яких виявляється діагностичний рівень протибореліозних антитіл, доцільно проводити курс протимікробної терапії бензилпеніциліном по 6 млн МО на добу протягом 21-28 днів.

4. Горголь В.Т. Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз) / В.Т. Горголь // Укр. журн. дерматолог. венеролог. косметолог. – 2002. – № 3. – С. 66-70.
5. Гребенюк В.Н. Ограниченная склеродермия у детей / В. Н. Гребенюк // РМЖ. – 1998. – Т. 6, № 6. – С. 2-3.
6. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии // Рос. журн. кожн. и вен. бол. 2002, № 4. С. 26-29.
7. Еколого-епідеміологічні аспекти поширення хвороби Лайма в Україні / Г.В. Білецька, А.П. Подаваленко, О.Б. Семенишин [та ін.] // Проблеми медичної науки та освіти. – 2007. – № 4. – С. 12-14.
8. Лобзин Ю.В. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Ю.В. Лобзин, А.Г. Рахманова, В.С. Антонов // Рекомендации для врачей. – Санкт-Петербург, 2000. – 33 с.
9. Малый В.П. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) / В.П. Малый // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 92-105.
10. Надашкевич О.Н. Про нову теорію патогенезу системної склеродермії//Ліки України.– 2001.– №6.– С.52-53.
11. Потеекаев Н.С., Потеекаев Н.Н. Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2006, № 6. С. 3-9.
12. Самсонов В.А., Олисова М.О., Милонова Т.И. О взаимосвязи болезни Лайма и очаговой склеродермии // Вестник дерматологии и венерологии. 1996, № 1. С. 8-9.
13. Снарская Е.С., Лезвинская Е.М., Овсянникова Г.В. Дерматологическая симптоматика болезни Лайма. Рос Журн Кож Венер Болезней, 2006; 6:23-7.
14. Юсуповский А.Д., Дубняк Н.С., Федорова Е.Б. Дифференциально-диагностические и иммунологические аспекты бляшечной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. – № 4. – С. 49-51.
15. Aberer E., Klade H., Stanek G., Gebhart W. Borrelia burgdorferi and different types of morphea. Dermatologica. 1991; 182: 145-54.
16. Afzelius A. Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm on October 29, 1909 / A. Afzelius // Arch. Dermatol. Syph. – 1910. – V. 101. – S. 404.
17. Gern L. Ecology of Borrelia burgdorferi sensu lato in Europe. In Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control / L. Gern, H. Pierre-Francois // CABI Publishing. Oxford, United Kingdom, 2002. – P. 149-174.
18. Lipschutz B. Uber eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans) / B. Lipschutz // Arch. Dermatol. Syph. – 1913. – V. 118. – P. 349.
19. Rocken M., Gloreschi K. Morphea and Lichen sclerosus. In: Dematology. 2008, Mosby. – 2: 1469-83.
20. Steere A.C. Lyme Disease / A. C. Steere // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 115-125.
21. Weide B., Schmittek B., Klycz T, et al. Morphea is neither association with features of Borrelia burgdorferi infection? Nor is this agent detectable in lesion skin by polymerase chain reaction. Br. J. Dermatol. 2000; 143: 78-5.
22. Wienecke R., Schulpen E., Zochling N., et al. No evidence for Borrelia burgdorferi – specific DNA in lesions of localized scleroderma. J. Invest.Dermatol. 1995; 104: 23-6.

ОГРАНИЧЕННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ И ЛАЙМ-БОРЕЛИОЗ

**Л.Д. Калюжная, А.Н. Зинчук,
И.Н. Бондаренко**

Резюме. В статье представлены результаты серологического обследования 18 больных ограниченной склеродермией. У 22,2% больных выявлен диагностический титр противоборрелиозных антител, что, по мнению авторов, подтверждает боррелиозную природу заболевания. Рекомендуется всем больным ограниченной склеродермией, у которых выявляется диагностический уровень противоборрелиозных антител, проводить полноценный курс противомикробной терапии бензилпенициллином.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, Лайм-боррелиоз, бензилпенициллин, противоборрелиозные антитела.

CIRCUMSCRIBED SCLERODERMA AND LYME-BORRELIOSIS

**L.D. Kaluzhna, A.N. Zinchuk,
I.N. Bondarenko**

Resume. The result of serologic investigations of 18 patients with circumscribed scleroderma are presented in the article. Of the patients included in the study 22,2 % had diagnostic titers of anti-borrelia antibody. According to our opinion this result should be considered as serologic evidence of borrelia-coused disease. It's recommended to administer complete course of antimicrobial treatment with benzylpenicillin for every patients with circumscribed scleroderma, who have diagnostic titer of anti-borrelia antibody.

Keywords: circumscribed scleroderma, Lyme-borreliosis, benzylpenicillin, anti-borrelia antibody.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ НА ФОНЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Т.В. Проценко, А.А. Мантула

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Представлен анализ литературы и собственные данные по клинико-эпидемиологическим особенностям аллергодерматозов у больных вирусными гепатитами различной этиологии. Приведен случай геморрагического язвенно-некротического васкулита у пациента с хроническим вирусным гепатитом В.

Ключевые слова: аллергические дерматозы, геморрагический язвенно-некротический васкулит, хронический вирусный гепатит.

ВСТУПЛЕНИЕ

Поражения кожи могут быть первыми клиническими проявлениями системных инфекционных заболеваний, в том числе вирусных гепатитов, для которых характерно длительное бессимптомное течение [1]. Высокий уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, тяжелые последствия при поздно начатой специфической терапии обуславливают значимость ранней диагностики этой патологии, при которой внепеченочные, в том числе дерматологические проявления наблюдаются у 40,0-44,6% больных вирусным гепатитом С [2] и у 22,2% пациентов с вирусным гепатитом В [3]. В связи с изложенным, целью нашего исследования был анализ особенностей дерматологической патологии, в том числе аллергодерматозов у лиц с вирусными гепатитами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением находилось 177 больных (104 мужчины и 73 женщины), в возрасте от 17 до 68 лет с хроническими дерматозами и гепатитами различного генеза, получавших лечение в Областном кожно-венерологическом диспансере г. Донецка за период с 2006 г. по 2009 г. Выраженность и распространенность дерматологического процесса определяли с помощью общепринятых индексов. Всем пациентам проводились общекли-

нические и биохимические исследования с определением билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинина, С-реактивного белка на анализаторе «Cobas integra» (Япония) с использованием общеклинических методик. Иммунологические исследования включали определение маркеров вирусных гепатитов методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Labsystems» (Германия), вирусной нагрузки с применением тест системы «Амплиценс» (Россия). Инструментальные исследования включали радиоизотопное исследование печени с помощью сцинтилляционной гамма-камеры и препарата технифит (Венгрия), УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы на аппарате «Contron Sigma» (Франция). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью персонального компьютера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ дерматологической патологии у 177 лиц с гепатитами различного генеза показал, что аллергодерматозы были выявлены у 64 (36,2%) пациентов (27 мужчин, 37 женщин), в том числе: хроническая микробная экзема – у 15 (8,5%), диффузный нейродермит – у 16 (9,0%), геморрагический васкулит – у 12 (6,8%), токсикодермия – у 10 (5,6%), хроническая рецидивирующая

крапивниця – у 7 (4,0%), узловата эритема – у 4 (2,3%) (табл. 1).

При анализе особенностей алергодерматозов отмечено, что у больных вирусными гепатитами наиболее часто встречаются микробная экзема и диффузный нейродермит – у 31 (17,5%) пациентов; в основном при хроническом течении вирусных гепатитов В и С. Следует отметить, что крапивница в наших наблюдениях была отмечена лишь у больных с вирусным гепатитом В, преимущественно при острой стадии заболевания – у 6 (3,4%) из 7 (3,9%) больных, при этом у 4 (2,3%) из них она была дебютом клинических проявлений, заставивших пациентов обратиться за медицинской помощью. Узловата эритема в наших исследованиях во всех 4 случаях (2,3%) была у больных в хроническую стадию вирусного гепатита С. Токсикодермия одинаково часто встречалась при вирусном гепатите В и при вирусном гепатите С, при этом у больных с вирусным гепатитом В, в основном, в острой стадии заболевания – у 4 (2,3%) пациентов. Геморрагический васкулит выявлен у 12 (18,8%) из 64 больных, одинаково часто у больных вирусным гепатитом В и гепатитом С: у 5 (2,8%) и у 6 (3,4%) пациентов соответственно.

При анализе патологии печени вирусный гепатит В установлен у 26 (14,7%) из 177 пациентов, в том числе острый вирусный гепатит В (ОВГВ) у 11 (6,2%), хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у 14 (7,9%) пациентов, цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В у 1 (0,6%) пациента. Обращало внимание, что при ОВГВ несколько чаще встречались крапивница – у 6 (3,4%) и токсикодермия – у 4 (2,3%) пациентов. Геморрагический васкулит был выявлен лишь у 1 (0,6%) больного. При ХВГВ у пациентов чаще наблюдали диффузный нейродермит – у 7 (3,9%) больных; микробная экзема диагностирована у 3 (1,7%), геморрагический васкулит – у 3 (1,7%), крапивница лишь у 1 (0,6%) пациента. У 1 (0,6%) пациента с циррозом печени в исходе ХВГВ был установлен геморрагический васкулит.

Вирусный гепатит С в наших исследованиях был выявлен у 27 (25,3%) из 177 пациентов, при этом у больных были только хронические формы заболевания – хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у 21 (11,9%) больного, цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С – у 6 (3,4%). При ХВГС отмечалась следующая дерматологическая патология: диффузный нейродермит у 7 (3,9%) пациентов, микробная экзема – у 6

(3,4%), узловата эритема – у 4 (2,3%), геморрагический васкулит – у 2 (1,1%), токсикодермия – у 2 (1,1%) пациентов. У больных с циррозом печени в исходе ХВГС была обнаружена следующая дерматологическая патология: геморрагический васкулит – у 4 (2,3%) пациентов, токсикодермия – у 2 (1,1%). У 5 (2,8%) больных было сочетанное поражение – гепатит ВГВ+ВГС и ВИЧ инфекция, у этих пациентов чаще встречалась дерматологическая патология в виде микробной экземы – у 4 (2,3%) больных, у 1 (0,6%) наблюдалась токсикодермия. Обращало внимание, что у 36 (20,3%) больных вирусные гепатиты были выявлены при обследовании в условиях дерматологического стационара, причем одинаково часто как вирусный гепатит В, так и вирусный гепатит С. К настоящему времени идентифицировано девять вирусов гепатита: А (HAV), В (HBV), С (HCV), D (HDV), Е (HEV), G (HGV), ТТ (TTV), F (HFV), SEN (SENV) [4]. Доказана репликация вирусов гепатита В и С вне печени [4], а широкий спектр внепеченочных проявлений позволяет рассматривать данные заболевания как системную генерализованную инфекцию [5,6], своевременная диагностика которой имеет важное медицинское и противозидемическое значение. Среди внепеченочных проявлений при хронических вирусных гепатитах В и С условно выделяют 3 группы изменений [2,7]: внепеченочные поражения иммунокомплексного генеза (васкулиты различной локализации, синдром Рейно, мембранозный гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит и др.); внепеченочная патология иммунокомплексного и иммунноклеточного генеза (артриты, полимиозит, синдром Шегрена, фиброзирующий альвеолит, тубулоинтерстициальный нефрит и др.); поражение системы крови, в том числе В-клеточная лимфопролиферация. Считают, что в патогенезе внепеченочных поражений, имеют значение иммунопатологические механизмы, возникающие в ответ на репликацию вируса в печени или вне ее. Внепеченочные поражения связывают с действием растворимых иммунных комплексов, содержащих HbsAg и HbsAb [8] и индуцированными этими комплексами реакциями гиперчувствительности замедленного типа (III тип иммунологической реакции) [9]. В связи с изложенным приводим описание собственного наблюдения случая геморрагического васкулита у больного на фоне бессимптомного течения хронического вирусного гепатита В в сочетании с токсическим гепатитом.

Таблиця 1

Аллергодерматозы у больных вирусными гепатитами (абс., %)

Аллергодерматозы	ВГВ				ВГС				ВГВ+ ВГС на фоне ВИЧ	Хронический гепатит неутон-ненной этиологии	Всего
	овгв	хвгв	цирроз	всего	овгс	хвгс	цирроз	всего			
Микробная экзема	–	3(1,7%)	–	3 (1,7%)	–	6(3,4%)	–	6 (3,4%)	4(2,3%)	2(1,1%)	15(8,5%)
Диффузный нейродермит	–	7(3,9%)	–	7 (3,9%)	–	7(3,9%)	–	7 (3,9%)	–	2(1,1%)	16(8,9%)
Геморрагический васкулит	1(0,6%)	3(1,7%)	1(0,6%)	5 (2,8%)	–	2 (1,1%)	4(2,3%)	6 (3,4%)	–	1(0,6%)	12(6,8%)
Токсикодермия	4 (2,3%)	–	–	4 (2,3%)	–	2(1,1%)	2(1,1%)	4 (2,3%)	1(0,6%)	1(0,6%)	10(5,6%)
Крапивница	6(3,4%)	1(0,6%)	–	7 (3,9%)	–	–	–	–	–	–	7(3,9%)
Узловатая эритема	–	–	–	–	–	4(2,3%)	–	4 (2,3%)	–	–	4(2,3%)
Всего	11(6,2%)	14(7,9%)	1(0,6%)	26(14,7%)	–	21(11,9%)	6(3,4%)	27(25,3%)	5(2,8%)	6(3,4%)	64(36,2%)

Больной Т., 22 лет, в прошлом инъекционный наркоман, поступил в Областной кожно-венерологический диспансер г. Донецка 12. 09. 2008 г. с жалобами на высыпания в области голени и стоп, сопровождающиеся резкой болезненностью. Считает себя больным с августа 2008 г., когда впервые заметил высыпания в области тыльной поверхности стоп. Причину появления высыпаний указать не мог. Аллергологический и семейный анамнез не отягощены. В течение последнего года исключал употребление наркотиков. За медицинской помощью не обращался, самолечением не занимался. В связи с ухудшением состояния со стороны кожного процесса в начале сентября 2009 г. обратился к дерматологу по месту жительства и был направлен на стационарное лечение в Областной кожно-венерологический диспансер г. Донецка.

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Слизистая полости рта и половых органов не изменена. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Склеры и кожа умеренно желтушной окраски. В легких везикулярное дыхание. АД 135/65 мм рт. ст., Деятельность сердца ритмичная. Язык влажный, покрыт белым налетом. Пальпируется увеличенная печень на 3 см ниже реберной дуги. Стул и диурез не нарушены. Суставы внешне не изменены, пальпация мышц голени резко болезненная. Активные движения в нижних конечностях затруднены. На коже тыльной поверхности стоп с переходом на нижнюю треть голени отмечаются множественные пятна геморрагического характера до 2,5 см в диаметре, а также язвенные дефекты округлой формы, размерами от 3,0 до 4,5 см, умеренно болезненные, расположенные на отечно-гиперемированном фоне, дно которых заполнено гнойно-некротическими массами. На фоне сухой дисхромичной кожи имеются очаговые точечные геморрагические корочки. При обследовании: общий анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$,



Рис. 1. Больной Т. 22 лет, геморрагический васкулит на фоне проводимой 10-дневной терапии



Рис. 2. Больной Т. 22 лет, геморрагический васкулит на фоне проводимой 10-дневной терапии

Нв – 152 г/л, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 318 г/л, э – 2, п – 1, с – 67, л – 23, м – 7, СОЭ – 15 мм/ч; общий анализ мочи без патологии, желчные пигменты не обнаружены, уровень глюкозы в крови 4,5 ммоль/л; общий билирубин – 76,6 мкмоль/л, непрямой билирубин – 47,0 мкмоль/л, прямой – 29,6 мкмоль/л; АСТ – 0,52 мккат/л; АЛТ – 0,13 мккат/л; СРБ – отр., ДФА – 0,16 ед., сиаловая проба – 0,13 ед., фибриноген – 3,27 г/л, протромбиновое время – 160,8 сек., АЧТВ – 79,7 сек., тромбиновое время – 16,1 сек., МНО – 13,39. HBsAg – пол., анти-HBsAg – отр., анти-HBc IgG – пол. УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки умеренной гепатомегалии, диффузные изменения поджелудочной железы. Дерматологический диагноз: геморрагический язвенно-некротический ангиит. После консультации инфекциониста было идентифицировано поражение печени, как хронический вирусный гепатит В, больной был переведен в инфекционное отделение, где проводилось комплексное лечение как по поводу гепатита, так и геморрагического язвенно-некротического васкулита.

Пациент получал внутривенно капельно растворы реосорбилакта, глюкозы, гепасол-нео, глутаргин; внутримышечно – тиотриазолин, актовегин, сульбактомакс 1000/500 в сутки, аскорбиновую кислоту, глюконат кальция, внутрь –

энерлив, урсолизин, витамин Е и группы В, хофитол; наружно – обработка язв 3% раствором перекиси водорода, куриозин-гель, мазь аргосульфан. На фоне лечения у больного отмечена клиническая ремиссия дерматоза и нормализация биохимических показателей функционального состояния печени, купировались миалгии, высыпания на коже регрессировали до гиперпигментированных пятен и единичных рубцов. Наличие геморрагического и язвенно-некротического васкулита у данного больного можно расценивать как внепеченочное проявление хронического вирусного гепатита В.

ВЫВОДЫ

Таким образом, аллергические поражения кожи могут быть дебютом клинических проявлений, при длительном бессимптомном течении хронических вирусных гепатитов. Своевременное общеклиническое обследование дерматологического больного, адекватная тактика с целью распознавания вирусного генеза гепатита, преемственность в ведении таких больных с инфекционистами могут способствовать повышению эффективности лечения как дерматоза, так и гепатита, предупреждению развития инвалидизирующих форм заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, А.З. Апросиной. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.
2. Внепечёночные проявления хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов [и др.] // Терапевтический архив. – 1998, Т.70. – № 11. – С. 9-16.
3. Абдурахманов Д.Т. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции / Д.Т. Абдурахманов, А.В. Русских // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 1. – С.18-22.

4. Свечникова Е.В. Внепечённые проявления хронических вирусных гепатитов / Е.В. Свечникова, Ю.В. Сергеев, В.С. Дудник // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 3. – С. 67-71.
5. Апросина З.Г. Внепеченочные проявления хронического гепатита В и С / З.Г. Апросина, В.В. Серов // Новые направления в гепатологии: тезисы международного Фальк. симпозиума. – 1996; 92:28.
6. Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection / B. Yoffe, D. Burns, N. Bhatt [et al.] // Hepatology – 1990. – № 12. – P. 187-192.
7. Кривошеев А.Б. Хронические HBV- и HCV-инфекции, поздняя кожная порфирия и другие дерматозы / А.Б. Кривошеев, Б.Н. Кривошеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 12-19.
8. Апросина З.Г. Вирус гепатита В в патологии человека (часть II): репликация вне печени; вирус гепатита Дельта; внепеченочные поражения и их патогенез; канцерогенез; связь с заболеваемостью СПИД; лечение; профилактика / З.Г. Апросина, П.Е. Крель // Клиническая медицина. – 1989, Т. 67. – № 9. – С. 18-25.
9. Ильянкова А.А. П.Е. Крель. Клинико-морфологическая характеристика внепеч. проявлений HBV-инфекции / А.А. Ильянкова, П.Е. Крель // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001, Т. XI. – № 3. – С. 11-18.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ НА ТЛІ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Т.В. Проценко, А.О. Мантула

Резюме. Надано аналіз літератури та власні данні клініко-епідеміологічних особливостей алергодерматозів у хворих на вірусні гепатити різної етіології. Наведено випадок геморагічного виразково-некротичного васкуліту в пацієнта на хронічний вірусний гепатит В.

Ключові слова: алергічні дерматози, геморагічний виразково-некротичний васкуліт, хронічні вірусні гепатити.

CHARACTERISTICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF ALLERGIC DERMATOSIS AGAINST THE BACKGROUND OF VIRAL HEPATITIS

T.V. Protsenko, A.A. Mantula

Resume. The literature analysis as well as the evidence of epidemiologic features of allergic dermatosis with patients having viral hepatitis of various ethiology is represented. Given an example of acute vascular purpura ulcer-necrotizing with the patient having chronic viral hepatitis B.

Keywords: allergic dermatosis, acute vascular purpura ulcer-necrotizing chronic viral hepatitis.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З УРАХУВАННЯМ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Л.А. Болотна, Ю.В. Качук

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме Обґрунтовано необхідність нормалізації активності ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази), а також балансу магнію та кальцію крові, вивчено дію препаратів метаболічної дії «Три-Ві Плюс» і «Магнерот» при атопічному дерматиті. Показано, що застосування в комплексній терапії цих препаратів сприяло покращенню клінічного перебігу дерматозу та позитивній динаміці лабораторних показників.

Ключові слова: атопічний дерматит, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, магній, кальцій, лікування, «Три-ві Плюс», «Магнерот».

ВВЕДЕННЯ

Атопічний дерматит (АД) – генетично детерміноване хронічне запальне імунопатологічне захворювання шкіри, що характеризується свербіжем, рецидивуючим стадійним перебігом з відповідними клініко-морфологічними особливостями залежно від віку, частіше – на основі Ig E-залежних механізмів [12,17]. АД становить актуальну проблему сучасної дерматології, займає одне з провідних місць у структурі дерматологічних захворювань не тільки у зв'язку із збільшенням кількості хворих, але й зі зміною екологічних, соціальних умов життя, зростанням поширеності дерматозу [4,11]. АД як хронічне захворювання суттєво погіршує якість життя дитини та її родини, призводить до порушень в емоційній сфері та соціальної дезадаптації [1,16].

Протягом багатьох років не згасає інтерес до вивчення терапевтичної ефективності засобів антиоксидантної дії в лікуванні ряду захворювань, в тому числі й шкірних. Це обумовлено біологічною роллю різноманітних ферментативних і неферментативних антиоксидантів (каталаза, вітаміни А, С, аскорбінова кислота), дія яких спрямована на нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [5].

За останні десятиріччя теорія вільнорадикального генезу різноманітних станів в організмі людини не лише не втратила значення, але й постійно доповнюється новими вагомими

даними, що підкреслюють її актуальність. Вільнорадикальний гомеостаз клітин і тканин забезпечується рівновагою між ферментативною і неферментативною системами генерації активних форм кисню з одного боку, і системами їх елімінації, з іншого. Найбільш часто при патології спостерігається дисбаланс між прооксидантною і антиоксидантною системами (АОС), який супроводжується зсувом в бік надлишкової генерації вільних радикалів та/або дефіциту антиоксидантів, тобто розвитком окислювального стресу. Вільнорадикальні процеси відіграють важливу роль у патогенезі багатьох захворювань (на думку деяких авторів цей список включає понад 100 різних захворювань). Більше того, вільні радикали приймають пряму або опосередковану участь у механізмах некрозу і апоптозу, процесах старіння організму та ін. [5].

Відомо, що при АД змінюється інтенсивність процесів вільнорадикального окислення в сироватці, еритроцитах та інших клітинах крові, про що свідчить накопичення первинних і вторинних продуктів ПОЛ [15]. Що стосується антиоксидантного захисту клітин при АД, то дані літератури з цього приводу є неоднозначними – відзначається як підвищення активності ферментів АОС, та їхнє пригнічення [8].

Характер рівноваги ПОЛ-АОС, який відображає рівень ендогенної інтоксикації в організмі, значною мірою залежить від рівня продукції оксиду азота (NO). Володіючи високою реак-

ційною здібністю, NO може як активувати ланцюгові вільнорадикальні реакції, так й інгібувати їх [7]. Взаємодія ендогенного NO з O_2^- спричиняє утворення реакційного пероксинітриду, здатного індукувати процеси ПОЛ в мембранах і сироватці крові. Крім цього, пероксинітрид, може окислювати NH- і SH-групи білків, що обумовлює, зокрема, інактивацію багатьох ферментів – α_1 -металопротейнази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП). Вказані ферменти каталізують реакції, в результаті яких токсичні вільні радикали та перекиси перетворюються на безпечні сполуки. Так, СОД каталізує реакцію дисмутації, перетворюючи токсичний супероксиданіонний радикал в менш токсичний перекис водню, а ГП знешкоджує перекис водню й органічні, в тому числі ліпідні пероксида, що утворюються в організмі при активації ПОЛ [5].

Важливими біогенними макроелементами, які впливають на обмінні процеси організму, мікроциркуляцію, а саме судинний ендотелій за рахунок продукції NO, активність ферментів АОС, є магній (Mg), кальцій (Ca), калій та ін., порушення обміну яких приймають участь в формуванні багатьох патологічних станів і служать одним з обов'язкових ланок їхнього патогенезу [18]. Метаболічна роль Mg визначається його участю як кофактора в більш ніж 300 ензиматичних реакціях. Комплекс Mg-АТФ забезпечує роботу К-Na-насоса клітинних мембран, активує аденілат- і гуанілатциклазу, гексо-, креатин-, фосфофрукто- і протеїнкіназу, беручи участь у такий спосіб практично у всіх обмінних процесах організму [14]. Mg впливає на ендотелій, що відіграє ключову роль у судинному гомеостазі, у тому числі за рахунок продукції NO і участі в керуванні агрегацією тромбоцитів. Крім того, Mg є природним і фізіологічним антагоністом Ca [3].

Важливість дослідження вмісту Mg і Ca, їхньої корекції при АД визначається одночасною участю катіонів у підтримці цілісності і проникності цитоплазматичних мембран [2,3]. При зниженні внутрішньоклітинного Mg мембранні калієві канали втрачають свою вибірковість, що викликає падіння внутрішньоклітинного змісту калію. При цьому збільшується мембранний потенціал спокою, порушуються процеси деполаризації, реполаризації, передачі активного потенціалу. На тлі гіпомагніємії усередині клітини розвиваються гіпокаліємія і гіперкальціємія, що викликає порушення функцій саркоплазматичного ретикулула і зміни активності Са-АТФ-ази, що у нормальних умовах забезпечує виведення кальцію

з клітини, тобто відбувається дестабілізація клітинної мембрани [2].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених дослідженню процесів вільнорадикального окислення при АД, дані про стан антиокислювальних ферментів і обмін макроелементів у літературі одиничні і суперечливі. Тому комплексне дослідження наведених біохімічних параметрів, їх взаємовідношень з клінічними проявами та між собою сприяло не тільки уточненню деяких аспектів патогенезу, а й розробці сучасного методу терапії хворих на АД.

Мета дослідження – вивчення в сироватці крові та еритроцитах хворих на АД активності СОД, ГП, рівня макроелементів Mg і Ca та впливу препаратів метаболічної дії («Три-Ві Плюс» і «Магнерот») на клінічний перебіг і лабораторні показники.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебувало 38 хворих (18 чоловіків та 20 жінок) на АД віком від 14 до 33 років, середній вік пацієнтів – $20,6 \pm 2,8$ років. У 12 хворих процес локалізувався переважно на шкірі кистей або обличчя та шиї, у 26 – АД мав поширений характер, охоплюючи шкіру обличчя, тулуба, шиї, верхніх чи нижніх кінцівок. Усіх пацієнтів турбував свербіж шкіри. У частини хворих спостерігались екзематозні висипи з вираженим поліморфізмом морфологічних елементів, помірне мокнуття з серозним або серозно-гнійним ексудатом, кірочки на інфільтрованому фоні. У більшості пацієнтів на фоні еритематозно-сквамозних осередків та сухості шкіри відзначалися численні запальні фолікулярні та нефолікулярні папули, ліхеноїдні папули, ділянки ліхеніфікації, екскоріації. Легкий ступінь тяжкості хвороби визначено у 13, помірний – у 15, тяжкий – у 10 хворих. Хворі були з різною площею враження АД: до 30% – 11, 30-50% – 15, понад 50% – 12 хворих. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

Активність ферментів СОД і ГП оцінювали в еритроцитах спектрофотометричним методом за стандартною методикою [10]. Рівень у сироватці загального Са досліджували фотометричним методом за допомогою набору «Felicity» (Україна) для кількісного визначення у біологічних рідинах, іонізованого Са (Ca^{2+}) – розрахунковим методом за формулою. Кількість загального Mg сироватки, внутрішньоклітинного (еритроцитарного) Mg і Са визначали фотометричним методом з вико-

ристанням наборів «Біо-Ла-Тест» фірми Lachema (Чехія) для вимірювання оптичної щільності рідких біологічних проб у планшетах на імуноферментному фотометричному аналізаторі АІФ-Ц-01С[10, 13].

Статистична обробка одержаних даних здійснювалась загальноновизнаними методами математичної статистики. Достовірність змін та відмінностей порівнюваних величин оцінювалась за допомогою критерію Стьюдента.

Усіх пацієнтів обстежено до початку і після лікування. Хворим на АД на фоні традиційної терапії одночасно призначали з метою нормалізації АОС та корекції макроелементного складу крові препарати «Три-Ві Плюс» та «Магнерот» (1 група, n=20). Три-Ві Плюс призначали по 1 таблетці 2 рази на добу 21 день, магнерот – по 2 таблетки (1,0 г) 3 рази на день протягом першого тижня лікування, а потім по 1 таблетці 3 рази на добу наступні 3 тижня (при середньому ступені тяжкості АД), 5 тижнів (при тяжкому АД) Групу порівняння склали пацієнти з АД, які одержували загальноновизнане лікування (2 група, n=18).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті дослідження встановлено певні відхилення у показниках відносно аналогічних у здорових осіб (табл. 1).

Встановлено деякі особливості стану АОС залежно від клінічних проявів дерматозу, а саме тяжкості та поширеності АД. При легкому перебігу дерматозу у хворих незначно зменшувалася активність СОД в еритроцитах ($p < 0,05$). Тяжкий перебіг АД у пацієнтів характеризувався пониженою активністю СОД ($p < 0,01$) та ГП ($p < 0,05$) в еритроцитах.

Показники балансу Mg і Ca крові оцінювались також у залежності від ступеня тяжкості atopічного процесу. Зміни рівня макроелементів крові були виявлені лише у хворих із середнім і тяжким перебігом АД. У пацієнтів з дерматозом середнього ступеня тяжкості достовірно зменшувалася вміст Mg у сироватці та еритроцитах ($p < 0,05$), збільшилося співвідношення Ca/Mg еритроцитів ($p < 0,01$) у порівнянні з показниками у здорових осіб. При тяжкому перебігу АД відмічено відхилення майже всіх вивчених параметрів: значне зниження вмісту Mg загального сироватки та еритроцитів ($p < 0,01$), зменшення Ca загального, Ca^{2+} ($p < 0,05$) й особливо внутрішньоклітинного ($p < 0,01$), різке збільшення Ca/Mg еритроцитів ($p < 0,01$). Співвідношення Ca/Mg сироватки крові у хворих мало тенденцію до зниження, але не відзнялося від аналогічного у групі контролю.

Антиоксидантні ферменти утворюють єдиний метаболічний ланцюг, в якому продукт першої реакції являється субстратом наступної. У зв'язку з цим для нормального функціонування АОС в цілому важливо збереження певних співвідношень в активності окремих ферментів ланцюга. В першу чергу це стосується СОД та ГП, оскільки при сбалансованому посиленні активності СОД може збільшитися стаціонарна концентрація перекисів, що є токсичними для клітини. За супероксид-аніон в організмі, крім NO, конкурує СОД, яка є єдиним антиоксидантним ферментом, що обриває ланцюги кисневозалежних вільнорадикальних реакцій і захищає NO від розпаду. При відсутності чи зниженні вмісту СОД в умовах спонтанної дисмутації цей процес призводить до утворення більш реакційноздібного синглетного кисню O_2 . Отже, ця еволюційно обрана система захисту клітини від токсичного впливу активних

Таблиця 1

Активність ферментів АОС у еритроцитах та рівень магнію і кальцію ($M \pm m$) в сироватці крові та еритроцитах хворих на atopічний дерматит до лікування

Показники	Хворі з різним ступенем тяжкості АД			Контрольна група, n = 15
	легкий, n = 13	середній, n = 15	тяжкий, n = 10	
СОД, (ум.од)/(мгHb)	2,26±0,41*	1,36±0,41**	1,21±0,17**	3,01±0,03
ГП, (ммоль)/(гHb·хв)	1,22±0,06*	1,23±0,16*	0,87±0,09*	1,43±0,05
Mg заг.сир., ммоль/л	0,70±0,10	0,65±0,06*	0,58±0,04**	0,95±0,08
Mg еритр., ммоль/л	0,259±0,08	0,149±0,03*	0,085±0,02**	0,269±0,06
Ca заг.сир., ммоль/л	1,92±0,20	1,72±0,18	1,38±0,16**	1,97±0,19
Ca^{2+} сир., ммоль/л	0,86±0,17	0,76±0,17	0,61±0,18*	0,86±0,09
Ca еритр., ммоль	0,186±0,05	0,305±0,09	0,408±0,07**	0,205±0,05
Ca/Mg сиров.	2,74±0,20	2,65±0,18	2,38±0,19	2,09±0,16
Ca/Mg еритр.	0,77±0,29	2,05±0,27**	4,82±0,38**	0,86±0,13

Примітка. Відмінності достовірні між показниками у хворих і здорових осіб при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **.

форм кисню забезпечує утримання на оптимальному рівні процесів вільнорадикального окислення. Крім того, реакції, що каталізуються СОД, являються суттєвим механізмом регуляції у клітині стаціонарної концентрації ліпо- і водорозчинних антиоксидантів. СОД, гальмуючи процес надмірного накопичення супероксидного аніону, здійснює захисні дії, є природним мембрано- і цитопротектором. В системі антирадикального захисту приймає участь ГП, яка відновлює перекис водню до води і розщеплює гідроперекиси ліпідів та жирних кислот. Розщеплюючи гідроперекиси ліпідів, ГП регулює тим самим продукцію арахідонової кислоти і зменшує запалення [9].

Корегували виявлені зміни препаратом Три-Ві Плюс, який внаслідок антиоксидантів, які входять до його складу (аскорбінова кислота 60 мг, α -токоферолу ацетат 30 МО, бета-каротин 5000 МО), нейтралізує вільні радикали та активує антиоксидантні ферменти завдяки вмісту натрію селенату (40 мкг), цинка оксиду (40 мг) та міді оксиду (2 мг). Селен є складовою частиною ГП, котра захищає мембрани від пероксидних радикалів. Цинк входить до складу СОД, попереджаючи окислення SH-груп іонами міді і заліза [9].

Дисбаланс макроелементів у хворих АД, що проявився гіпомагніємією, зниженням внутрішньоклітинного рівня Mg, помірною гіпокальціємією й збільшенням внутрішньоклітинного вмісту Ca (тільки при тяжкому перебігу дерматозу), може обумовити порушення мікроциркуляції, синтезу і функціонування системи L-аргінін-NO, активності конститутивної NO-синтази, ПОЛ.

Гіпомагніємія виникає у хворих АД, можливо, внаслідок довгих елімінаційних дієт з виключенням горіхів, шоколаду, бобових, шпинату і т.д., дефіциту елемента у ґрунті, хронічних стресів, захворювань шлунково-кишкового тракту, ендокринних порушень, що виявляються у 75-80% випадків. Клінічними проявами дефіциту Mg у хворих на АД можуть бути головні болі, швидка втома, зниження розумової працездатності, приєднання піокової, грибкової інфекції як прояв вторинного імунодефіциту.

При зниженні внутрішньоклітинного Mg мембранні калійові канали втрачають свою вибірковість, що викликає падіння внутрішньоклітинного вмісту калію. При цьому збільшується мембранний потенціал спокою, порушуються процеси деполаризації, реполяризації, передачі активного потенціалу. На фоні гіпомагніємії всередині клітини розвиваються гіпокаліємія та гіперкальціємія, що

викликає порушення функцій саркоплазматичного ретикулума і зміни активності Ca-АТФ-ази, яка у нормальних умовах забезпечує виведення Ca із клітини, тобто виникає дестабілізація клітинної мембрани [2].

Mg проявляє швидку вазодилатуючу дію. У мембрані гладком'язових клітин судин Mg блокує вхід Ca^{2+} , що приводить до зниження периферичного та центрального судинного опору, дилатації судин при наявності їх спазму. У мікромольних концентраціях Mg інгібує вазоконстрикцію артеріол гладкої мускулатури. Він діє у 2-5 разів слабше антагоністів Ca, однак виявляє універсальний вплив на різні види кальційових каналів, що дозволяє використовувати його у якості неспецифічного блокатора [3, 6].

Гіпомагніємія представляє собою більш серйозну проблему, ніж гіпермагніємія, з точки зору як дії на організм, так і її нормалізації. Для корекції дефіциту Mg при АД оптимальним, на наш погляд, є препарат «Магнерот», природний та фізіологічний антагоніст Ca, який на відміну від інших препаратів цієї групи конкурує з ним на всіх рівнях клітини (мембрана, мітохондрії, скорочувальні елементи і міоплазма) [6].

Призначення хворим на АД на фоні комплексної терапії «Магнероту» і «Три-Ві Плюс» сприяло покращенню клінічного перебігу дерматозу. Значне покращення перебігу дерматозу виявлено у 26 (68,4%), покращення у 11 (28,9%), відсутність ефекту у 1 (2,6%) хворого.

Динаміка лабораторних показників у хворих на АД під впливом лікування приведена в табл. 2

В процесі терапії у хворих на АД 1 групи відмічалось підвищення рівня Mg загального сироватки та еритроцитів, Ca загального та Ca^{2+} сироватки, зменшення Ca еритроцитів по відношенню до вмісту катіонів до лікування. При цьому значення співвідношення Ca/Mg еритроцитів зменшилося у 2,8 раза. Також нормалізувався вміст ГП. Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей між вмістом СОД до і після терапії, цей показник залишався незначно пониженим.

У пацієнтів 1 групи вже на 5-7-й дні зникли свербіж, мокнуття, кірочки, сухість шкіри, зменшилися еритема, інфільтрація та вираженість ліхеніфікації. Усі хворі відмічали покращення настрою, сну, апетиту, підвищення працездатності. У хворих 2 групи, які лікувалися за традиційним методом, значно затримувалося розрешення клінічної картини, поліпшення стану хворих відмічалось лише на 10-12-й дні лікування. Не відмічалось достовірних відмінностей

Таблиця 2

Активність ферментів АОС в еритроцитах та рівень магнію і кальцію ($M \pm \delta$) в сироватці крові та еритроцитах хворих на atopічний дерматит після лікування

Показники	Хворі на АД після лікування		Хворі до лікування, n=38
	1 гр., n =20	2 гр., n =18	
СОД, (ум.од)/(мгНб)	3,10±0,74**	1,56±0,40	1,40±0,40
ГП, (ммоль)/ (гНб·хв)	1,40±0,18	1,17±0,08	1,22±0,13
Mg сир., ммоль/л	0,91±0,08**	0,62±0,07	0,65±0,11
Mg ер., ммоль	0,25±0,03**	0,16±0,07	0,165±0,08
Ca сир., ммоль/л	1,77±0,14	1,81±0,26	1,68±0,27
Ca ²⁺ сир., ммоль/л	0,77±0,10	0,79±0,11	0,73±0,14
Ca ер., ммоль	0,215±0,092	0,245±0,06	0,296±0,107
Ca/Mg сир.	1,94±0,17*	2,91±0,37	2,58±0,41
Ca/Mg ер.	0,87±0,08**	1,56±0,11*	2,51±0,36

Примітка. Відмінності достовірні між показниками у хворих до і після лікування при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **.

між показниками активності ферментів АОС у хворих цієї групи до і після лікування.

ВИСНОВКИ.

1. У хворих на АД виявлено розлади метаболізму АОС, які проявлялися пониженням активності СОД і ГП в сироватці та еритроцитах. Результати свідчать про можливу інактивацію NO внаслідок посиленого синтезу активних форм кисню.

2. Дисбаланс макроелементів у хворих АД, що проявився гіпомагніємією, зниженням вну-

трішньоклітинного рівня Mg, помірною гіпокальціємією й збільшенням внутрішньоклітинного вмісту Ca (тільки при тяжкому перебігу дерматозу), може обумовити порушення мікроциркуляції, синтезу і функціонування системи L-аргінін - NO, активності конститутивної NO-синтази, ПОЛ окислення ліпідів.

3. Застосування в комплексній терапії препаратів «Магнерот» і «Три-Ві Плюс» сприяло покращенню клінічного перебігу дерматозу та позитивній динаміці лабораторних показників. Це дозволило підвищити якість життя хворих та уникнути поліпрагмазії, що досить актуально при АД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 51-56
2. Андрианова М.Ю. Кальций крови и его фракции // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 1. – С. 61-65.
3. Андрианова М.Ю., Дементьева И.И., Мальцева А.Ю. Магний и его баланс // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 6. – С. 73-75.
4. Атопічний дерматит у дітей / М.Л. Аряєв, В.А. Клименко, А.І. Кожем'яка, В.О. Фьоклін. – К., 2006. – 88 с.
5. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.:Чернобыльинтеринформ, 1997. – С. 51-56.
6. Болотная Л.А., Качук Ю.В. Использование препаратов магния в комплексной терапии atopического дерматита // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т 13, № 2. – С.119-123.
7. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Котюжинский А.Л. и др. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 197-200.
8. Исаков С.А., Амозова И.В., Белотелова Л.К., Колобаев В.И. Активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы у больных atopическим дерматитом и хронической экземой как показатель свободнорадикального статуса крови // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 4. – С. 23-24.
9. Качук Ю.В. Застосування препаратів «Глутаргін» і «Три-Ві Плюс» у комплексній терапії atopічного дерматиту // Проблеми медичної науки та освіти. – 2007. – № 1. – С. 74-76.
10. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике: Справочник. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 302 с.
11. Мавров І.І., Волкославська В.М., Гутнев О.Л., Денисенко О.І. Забруднення атмосфери та захворюваність алергодерматозами в східному та західному регіонах України // Маг. науково-практичної конференції «Захворюваність та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість». – Київ, 2003. – С. 66-69.

12. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике // Медицина для всех. – 2001. – № 2 (19). – С. 2-8.
13. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: ОНИКС 21 век, МИР, 2004. – 215 с.
14. Школьникова М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. М: Медпрактика-М., 2002. – 142 с.
15. Шмелькова Е.С. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная система при атопическом дерматите // Вісн. морської медицини. – 1999. – № 3. – С. 59-60.
16. Arima M., Shimizu Y.S. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test // J. Dermatol. – 2005. – Vol. 32, № 3. – P. 160-168.
17. Atopic eczema: what's new? / M.Mohrensclagen, U. Darsow, C. Schnopp C. et al. // JADV. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 503-513.
18. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association / B.Ma, A.B.Lawson, A.D. Liese et al // Am. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 164, № 5. – P. 449-458.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНИХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С УЧЕТОМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Л.А. Болотная, Ю.В. Качук

Резюме. Обоснована необходимость нормализации активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), а так же баланса магния и кальция крови, изучено действие препаратов метаболического действия «Три-Ви Плюс» и «Магнерот» при атопическом дерматите. Показано, что применение в комплексной терапии этих препаратов способствовало улучшению клинического течения дерматоза и положительной динамике лабораторных показателей.

Ключевые слова: атопічний дерматит, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, магній, кальцій, лікування, «Три-ві Плюс», «Магнерот».

INTEGRATED TREATMENT PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WITH REGARD METABOLIC DISORDERS

L.A. Bolotna, Yu.V. Kachuk

Resume. *The necessity of the normalization of the activity of antioxidative enzymes (superoxiddismutase and glutathionperoxidase), as well as the balance of magnesium and calcium blood, studying the effects of drugs of the metabolic actions of «Three-Vi Plus» and «Magnerot» in atopic dermatitis. It is shown that the application in the treatment of these drugs helped to improve the clinical course of dermatosis and favorable changes in laboratory parameters.*

Keywords: a??.

???

ЛЕЧЕНИЕ УРЕТРАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко, Н.В. Кочетова, С.В. Тесленко

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины»,
городской кожно-венерологический диспансер № 2, г. Харьков

Резюме. В работе приведены данные о частоте выявления уретрального синдрома у пациентов с инфекциями, передающимися половым путем. Особенности клинического течения ИППП (заболевания) в зависимости от состава микрофлоры урогенитального тракта больных. Целью исследования было изучение эффективности препарата фосфомицина трометамол в терапии уретрального синдрома при ИППП.

Ключевые слова: уретральный синдром, микрофлора урогенитального тракта, фосфомицина трометамол.

ВСТУПЛЕНИЕ

Клиническое течение большинства инфекций, передающихся половым путем, сопровождается уретральным синдромом. Термином уретральный синдром (УС) обозначают состояние, характеризующийся болезненным учащенным мочеиспусканием с императивными позывами и, как правило, лейкоцитурией. Этот термин объединяет в себе воспалительное поражение мочевого пузыря и поражение мочеиспускательного канала.

Распространенность УС зависит от возраста и пола так как связана с нарушением уродинамики и инфицированием мочевыводящих путей в разные возрастные периоды у представителей разного пола. Частота возникновения УС довольно высока и, например, для женщин в возрасте 20-40 лет составляет 25-35% [1]. Заболеваемость УС у взрослых мужчин составляет 5-8% [2].

Развитие острого уретрального синдрома наиболее характерно для женщин, принимающих оральные гормональные контрацептивы, имеющих ВМС и при использовании диафрагм и спермицидов [3,4].

Основными симптомами цистита являются: боль при мочеиспускании, частое мочеиспускание небольшими порциями мочи, urgentное (срочное) мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, измененный цвет мочи и (или) наличие запаха мочи.

Дополнительные симптомы цистита: кровь в моче (гематурия), невыраженная лихорадка и озноб, болезненный половой акт у женщин (диспареуния), уретральная боль, боль внизу живота, усталость и общее недомогание.

Предрасполагающими факторами возникновения циститов являются: несоблюдение личной гигиены женщинами (занос микрофлоры из ануса), инструментальные вмешательства (катетризация, цистоскопия), беременность, простатит, сахарный диабет, камни почек, мочеточников, мочевого пузыря, аномалии мочеполовой системы, затяжной половой акт, применение местных раздражителей (шампуни, дезодоранты).

Диагноз устанавливается на основании жалоб, лабораторных и инструментальных методов исследования. Одним из основных методов диагностики является исследование мочи. С целью обнаружения возбудителей бактериальных и инфекционных циститов применяется бактериологическое исследование мочи, полимеразная цепная реакция. Следует помнить, что культуральный метод имеет некоторые неоспоримые преимущества перед микроскопией и другими быстрыми методами диагностики. Во-первых, он обладает высокой чувствительностью ($\geq 10^2$ КОЕ/мл), обеспечивает возможность отличить инфекцию, вызываемую одним видом микроорганизмов, от контаминации (вызываемую, как правило, несколькими видами). Во-вторых, позволяет определить чувствитель-

ность возбудителя, что имеет важное значение для рационального применения антибактериальных препаратов. В-третьих, обеспечивает врача эпидемиологическими данными как о структуре возбудителей, так и об их антибиотикорезистентности.

Из инструментальных методов применяется ультразвуковое исследование, рентгенологическое, цистоскопия с цистометрией (измерением емкости мочевого пузыря).

В практической деятельности различают бактериальные циститы и инфекционные циститы, возбудители которых могут передаваться от человека к человеку, в том числе и при половых контактах [5,6].

Основными возбудителями бактериальных циститов являются *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Beta-hemolytic streptococci*, *Enterobacter species* и *Pseudomonas aeruginosa*. Инфекционные циститы возникают при гонококковой, хламидийной, микоплазменной инфекциях (*Ureaplasma spp*, *Mycoplasma spp.*), вирусной инфекции (вирус простого герпеса, аденовирусы) и при урогенитальных микозах.

Циститы при половых инфекциях в подавляющем большинстве случаев являются осложнением уретрита, цервицита, вульвовагинита и нередко протекают совместно с другими осложнениями мочеполовых инфекций – простатитом, эпидидимитом и воспалительными заболеваниями малого таза [7].

В дерматовенерологической практике врачи чаще сталкиваются с циститами при урогенитальной хламидийной, реже – микоплазменной и уреоплазменной инфекциях [8]. Считается, что в 25-50% случаев причиной уретрального синдрома при инфекционном цистите является *Chlamydia trachomatis*. При этом правильнее говорить не о тотальном цистите, а о поражении шейки мочевого пузыря, т.н. шеечном цистите. Так как хламидии и микоплазмы обладают тропностью к цилиндрическому эпителию, который отсутствует в мочевом пузыре. В литературе описано несколько десятков случаев трихомонадного цистита у мужчин и женщин, но факт поражения трихомонадами слизистой мочевого пузыря не доказан. Вероятнее всего за цистит принимается дизурия при уретрите и вульвовагините.

У женщин с острым или хроническим циститом часто обнаруживаются уреоплазма и микоплазмы, достоверно доказанных данных о их причинах в развитии воспалительного процесса в мочевом пузыре нет [9]. Есть исследования об ассоциации

Ureaplasma urealyticum и *Mycoplasma genitalium* с хроническим и интерстициальным циститами у женщин, но этот вопрос требует дальнейшего изучения [10]. Описано значительное число клинических наблюдений циститов, вызванных вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, аденовирусами и палилломовирусами. В основном вирусные циститы встречаются у детей и у взрослых с приобретенным иммунодефицитом. Микотические циститы достаточно редки и встречаются в основном у пациентов с приобретенным иммунодефицитом.

При поражениях мочевого пузыря и уретры, вызванном инфекциями, передающихся половым путем возникает дисбиоз мочеполовой системы: уровень колонизации сапрофитной флоры уретры и мочевого пузыря значительно увеличивается. Как показано в целом ряде исследований, наиболее часто в данных случаях выявляются, помимо ИППП, грамотрицательные энтеробактерии (в основном *Escherichia coli*) и коагулазонегативные стафилококки [11]. Клинические проявления уретрального синдрома чаще связаны именно с активацией сапрофитной флоры, а не с наличием ИППП [12].

Основной группой антибиотиков, применяемых в лечении урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекций, являются макролиды. Препараты тетрациклинового ряда и фторхинолоны из-за целого ряда соматических и сезонных противопоказаний применяются гораздо реже. Однако чувствительность большинства макролидов к кишечной палочке и другим энтеробактериям крайне низкая. Таким образом, во время терапии макролидами, возникает необходимость купирования уретрального синдрома.

В лечении уретрального синдрома находят применение такие антибиотики, как полусинтетические пенициллины, препараты с ингибиторами β-лактамаз, цефалоспорины, монобактамы, фторхинолоны, карбапенемы, уроантисептики – производные нитрофурана, оксихинолина, триметоприм+сульфаметаксазол и другие [13].

В последние годы наблюдается все большее распространение уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к широко используемым в настоящее время антибактериальным препаратам. Штаммы, устойчивые к ампициллину, встречаются в 30% случаев, к триметоприму – в 20%, к котримоксазолу – в 14%, к нитроксолину – в 94% случаев. Это заставляет искать новые антимикробные препараты, обладающие высокой активностью по отношению к уропатогенным штаммам *E. Coli* [14]

Несмотря на современные достижения антибактериальной терапии, лечение инфекций и инфекционных осложнений вообще и инфекции мочевых путей в частности, требует значительных усилий, связанных, в первую очередь, с широким распространением резистентных форм микроорганизмов и возрастанием этиологической роли именно грамотрицательных микробов. Благодаря отсутствию глубокой инвазии микроорганизмов при цистите использование коротких курсов антибактериальной терапии острых неосложненных инфекций нижних отделов мочевыводящих путей получило широкое признание как предпочтительный метод лечения, а многочисленные клинические исследования подтвердили, что лечение одной дозой некоторых антибиотиков оказывается таким же эффективным, как и традиционная терапия. [15].

Монурал (фосфомицина трометамол) – антибактериальный препарат, являющийся мощным высокоэффективным средством элиминации возбудителей мочевой инфекции за счет следующих механизмов действия: бактерицидного вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки и антиадгезивного, препятствующего взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия.

Препарат применяется исключительно внутрь, выводится через почки путем почечной фильтрации. Особенности фармакокинетики позволяют поддерживать в моче его минимальную подавляющую концентрацию для уропатогенных штаммов бактерий в течение 48 ч после однократного приема. Это достаточный срок для стерилизации мочи. Отсутствие тератогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия – важное качество препарата, позволяющее назначать его при проведении антимикробной терапии у детей и беременных женщин.

Целью исследования было изучение эффективности препарата фосфомицина трометамол в терапии уретрального синдрома при ИППП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 70 пациентов (58 женщин и 12 мужчин), в возрасте от 19 до 37 лет с клиническими проявлениями уретрального синдрома, протекающим на фоне хронической хламидийной и хламидийно-микоплазменной инфекции. Давность заболевания от 2 до 5 лет.

Основная часть больных предъявляла жалобы на частое, малыми порциями, с императивными позывами болезненное мочеиспускание мутной мочой, иногда в моче заметна была примесь крови. Некоторые пациенты отмечали повышенную температуру тела и дискомфорт или боль в надлобковой области. Большинство пациентов безуспешно лечилось по поводу уретрального синдрома в течении нескольких лет.

Уретральный синдром устанавливался на основании клинической картины, микроскопии осадка мочи и культурального метода с количественным определением степени бактериурии. Исследования микробиоциноза слизистых оболочек урогенитального тракта проводили согласно «Уніфікації лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом» [16] и приказа МЗ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических учреждениях» [17].

В группе наблюдаемых назначалась комплексная терапия с использованием Монурала по 3 г в начале терапии на фоне лечения макролидами. Монурал принимали вечером перед сном однократно по 3 г с предварительным опорожнением мочевого пузыря. Перед приемом Монурал разводили в 50-75 мл воды. При сохранении признаков уретрального синдрома через 48 часов, прием препарата повторялся. Побочное действие терапии оценивали в динамике, на основании объективных данных. Оценку эффективности терапии осуществляли на основании динамического клинического обследования через 2-3 дня и микробиологического исследования мочи через 7 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении микробного спектра мочи пациентов с хламидийной и хламидийно-микоплазменной инфекцией, выделенные микроорганизмы принадлежали к различным группам. Данные бактериологического обследования 82% наблюдаемых пациентов показали (табл. 1), что в группе с симптомами инфекции нижних отделов мочевыводящих путей чаще определялись возбудители *E. coli* (62%), *Staph. saprophyticus* (10%) и *Staph. epidermidis* (10%). Полученные нами данные не противоречат литературным [18.].

Таблиця 1

Результати бактериологического исследования мочи у обследованных пациентов

Возбудитель	Количество пациентов с уретральным синдромом, n=70	
	абс.	%
E.coli	43	62
Staph. saprophyticus	7	10
Staph. epidermidis	7	10
Enterococcus spp.	6	9
Klebsiella spp.	4	6
Proteus mirabilis	2	3

После однократного приема препарата Монурал в дозе 3 г клинические проявления цистита разрешались на 2 сутки у 65 (92%) пациентов, у 5 (8%) пациентов сохранялись жалобы на наличие незначительного дискомфорта при мочеиспу-

скании, что явилось показанием для повторного приема Монурала в дозе 3 г. Побочных эффектов от приема препарата не отмечалось.

При бактериологическом исследовании мочи всех пациентов через 7 суток после приема препарата Монурал не наблюдалось роста микробной флоры ни в одном из образцов мочи.

Для оценки отдаленных результатов все пациенты были обследованы на 3 и 7 дни от начала приема препарата. Данные представлены в таблице 2.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные клинические испытания позволяют сделать вывод об эффективности фосфомицин трометамол в купировании уретрального синдрома при инфекциях, передающихся половым путем. Перспективой дальнейших исследований является разработка новых оптимальных методов санации урогенитальной системы при ИППП.

Таблиця 2

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне приема препарата Монурал

Симптом	Исходные данные		Положительная динамика на 3-й день		Положительная динамика на 7-й день	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дизурия	70	100	65	92	5	8
Боль в надлобковой области	50	71,4	50	71,4	–	–
Лейкоцитурия	70	100	68	97,1	2	2,9
Гематурия	30	42,8	26	37,1	4	5,7
Бактериурия (10 ² КОЕ/мл и более)	70	100	–	–	70	100

ЛИТЕРАТУРА

1. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections // Adv. Clin. Exp. Med. – 1998. – Vol. 7. – P. 41-46.
2. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., et al. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 41-47.
3. Judy D. Bremnor, M.D., Richard Sadovsky M.D. Evaluation of Dysuria in Adults // American Family Physicians. – 2002. – Vol. 65. – P. 1589-1596, 1597.
4. Stamm W.E., Wagner K.F., R Amsel, Alexander E.R., Turck M., Counts G.W., Holmes K.K. Causes of the acute urethral syndrome in women // New England Journal of Medicine August 21. – 1980. – Vol. 303. – P. 409-415.
5. Kurt Kurovski M.D. The Woman with Dysuria // American Family Physicians. – 1998. – Vol. 1. – P. 2169.
6. Fioriti D., Penta M., Mischitelli M., Degener A.M., Pierangeli A., Gentile V., Nicosia R., Gallinelli C., Chiarini F., Pietropaolo V. Interstitial cystitis and infectious agents // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2005 Oct-Dec. – Vol. 18(4). – P. 799-804.
7. Richard G., Roberts M.D., Paul P. Hartlaub M.D., M.S.P.H. Evaluation of Dysuria in Men // American Family Physicians. – 1999. – Vol. 60. – P. 865-872.

8. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Клинические проявления хламидийных инфекций // Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Під ред. Г.И. Маврова. – К.: Геркон, 2005. – С. 319-381.
9. Potts J.M., Ward A.M., Rackley R.R. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum* // *Urology*. – 2000 Apr. – Vol. 55(4). – P. 486-489.
10. John E. Delzell J.R., M.D., Michael L., Lefevre M.D., M.S.P.H. Urinary Tract Infections During Pregnancy // *American Family Physicians*. – 2000. – Vol. 61. – P. 713-721.
11. Мавров Г.И., Чинов Г.П., Никитенко И.Н. Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2004. – № 2(13). – С. 64-68.
12. Bent S., Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis // *Am J Med*. – July 8. – 2002. – P. 113. – 20S-28S. Diagnosing Uncomplicated Cystitis in Women // *American Family Physicians* 2006.
13. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Клиническое значение и антибактериальная терапия острых циститов // *Клиническая антимикробная химиотерапия*. – 1999. – Т. 1, № 3. – С. 84-91.
14. Massimo Lazzeri, Michele Spinelli. The Challenge of overactive bladder therapy: alternative to antimuscarinic agents // *Int Braz J Urol*. – 2006. – Vol. 32. – P. 620-630.
15. Геєв Ю.В., Чайка В.К., Ткаченко С.В. // *Урологія*. – 2000. – Т. 4. – № 1. – С. 44-47.
16. Мавров І.І., Тацька Л.С., Белозьоров О.П. та ін. (2000). Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом // *Факт*. – Харків, 120 с.
17. Приказ N 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», утв. МЗ СССР 22.04.85. – Москва, (1985).
18. Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. // *Drugs*. – 1999. – № 53. – P. 637-656.

ЛІКУВАННЯ УРЕТРАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

**Г.М. Бондаренко, І.Н. Нікітенко,
Н.В. Кочетова, С.В. Тесленко**

Резюме. У роботі приведені дані про частоту виявлення уретрального синдрому у пацієнтів з інфекціями що передаються статевим шляхом. Особливості клінічного перебігу ІПСШ залежно від складу мікрофлори урогенітального тракту хворих. Метою дослідження було вивчення ефективності препарату фосфоміцина трометамол в терапії уретрального синдрому при ІПСШ.

Ключові слова: уретральний синдром, мікрофлора урогенітального тракту, фосфоміцина трометамол.

TREATMENT OF THE URETHRAL SYNDROME AT PATIENTS WITH STI

**G.M. Bondarenko, I.N. Nikitenko,
N.V. Kochetova, S.V. Teslenko**

Resume. In work the data about frequency of revealing of an urethral syndrome at patients with infections sexually transmitted is cited. Features of clinical current STI (disease) depending on microflora structure urogenital tract of patients. Studying of efficiency of a preparation Fosfomycin in therapy of an urethral syndrome at STI was a research objective.

Keywords: urethral syndrome, microflora urogenital tract, fosfomycin.

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД- ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины»

Резюме. В статье представлен случай больной вульгарной пузырчатки, которая длительно находилась на больших дозах глюкокортикостероидов, что привело к развитию стероид-индуцированного остеопороза. Показана необходимость применения корректоров метаболизма костной ткани и средств, регулирующих кальциевый обмен у таких больных.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, остеопороз, глюкокортикостероиды, корректоры метаболизма костной ткани.

ВСТУПЛЕНИЕ

Лечение больных распространенными, часто рецидивирующими дерматозами является сложной задачей клиницистов, поскольку при назначении комплексного лечения приходится максимально учитывать не только звенья патогенеза, клиническую картину заболевания на момент осмотра, но и развитие возможных побочных эффектов и осложнений в процессе этого лечения. Главная заповедь врача – «не навреди».

Особую группу больных составляют больные вульгарной пузырчаткой, так как в лечении этих пациентов применяются большие дозы кортикостероидов, а поддерживающая терапия глюкокортикостероидными гормонами проводится в течение длительного срока, порой пожизненно, при этом в подавляющем числе случаев не имеет альтернативы.

50-е годы прошлого столетия ознаменовались целым рядом достижений фармакологической науки, в частности созданием кортикостероидных препаратов, без которых на сегодняшний день немыслима терапия таких тяжелых больных, как больных вульгарной пузырчаткой. Необходимым компонентом мониторинга этих больных в процессе саногенеза, наряду с изучением состояния функциональных проб печени, почек, углеводного обмена, работы сердечно-сосудистой и нерв-

ной систем, склонности к тромбообразованию и других компонентов гомеостаза, является динамическое наблюдение за состоянием костно-суставной системы и опорно-двигательного аппарата. При этом целесообразно учитывать не только клиничко-anamnestические данные (жалобы на боли в костях, переломы, изменения осанки и деформации скелета), но и динамику маркеров костеобразования (остеокальцин, костную щелочную фосфатазу) и резорбции костной ткани (С-концевой телопептид, оксипролин), а также показатели кальциевого обмена.

Остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание скелета, которое характеризуется потерей общей костной массы и ухудшением микроархитектуры костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости и ломкости костей [1]. В развитии этого состояния играют роль различные факторы, в том числе, наряду с генетической предрасположенностью и конституциональными особенностями, образом жизни и питания, заболевания, патогенетическим звеном которых является развитие остеопороза [2]. Это нарушение менструального цикла (длительная вторичная аменорея, преждевременная менопауза – до 45 лет, позднее начало менструации), эндокринные болезни (первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, синдром Кушинга), воспалительные ревматические забо-

леванія (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, системна червона волчанка), захворювання шлунково-кишкового тракту (нарушення всасування, викликані захворюваннями ЖКТ), хвороба Крона, хронічні захворювання печінки, хронічні обструктивні захворювання легких, хронічні неврологічні захворювання, застоїсна серцева недостаточність, хронічна ниркова недостаточність. Крім того, в розвитку остеопороза грає велике значення прийом ряду лікарських засобів (глюкокортикоїди, тиреотропні препарати, антикоагулянти, протисудорожні препарати, фосфатосвязывающие антациды) [3].

Предотвратити розвиток глюкокортикоїд-індуцированного остеопороза можна, назначаючи хворому, довго перебуваючому на великих дозах стероїдів, коректори метаболізму кісткової тканини, які стимулюють остеогенез, відновлюють позитивний баланс між резорбцією і утворенням кістки, збільшують мінеральну щільність кісток хребця, тазу і сприяють формуванню кісткової тканини з нормальною гістологічною структурою.

Приводимо випадок з практики. Хворобна М., 33 років, мешканка Рівненської області, прийшла в відділення дерматології 13.01.09г. з скаргами на загальну слабкість, підвищення температури тіла, ураження всієї шкіри, слизової оболонки рота, червоної кайми губ, біль у глотанні, ускладнене носове дихання через масивні корки, неможливість передвигнення.

Хвороба почалася в лютому 2008 року, коли вперше з'явилися висипання в порожнину рота. Лічилася по приводу стоматиту по місцю проживання. Отримувала імунон, циклоферон, полоскання. 20.07.08 в центральній районній лікарні г. Рівно поставлено діагноз вульгарна бульбашчатка з ураженням слизової оболонки рота. В комплексному лікуванні застосовували полькортолон 48 мг/сутки, плазмаферез № 3, вітаміни. В зв'язі з недостатнім терапевтичним ефектом хворобна переїжджає в г. Харків, де хворобній відмінюють полькортолон і назначають БАД і посиленний бальнеорежим. Стан хворобної погіршився. Хворобна лихорадила до 39°C, відмовлялася від їжі і пиття, перестала рухатися.

Анамнез життя без особливостей. Росла і розвивалася сильної, безхворобної. Має трох дітей.

При прийнятті загальне стан важке. Відзначається виражена кахексія, універсальне ураження видимих слизових і всієї

шкіри, рухливість різко обмежена через більовий синдром. Движення в суглобах ускладнені через наявність масивних серозно-гноєвих корок і величезних ерозій. Лимфоузли пальпувати не вдалося через універсальне ураження шкіри. Дихання в легких везикулярне. Тони ритмічні, пульс до 100 уд./хв. Живіт плоский. Пальпувати органи червоної порожнини не вдалося через ураження передньої червоної стінки. Аускультативно прослушувалася помірна перистальтика кишечника. Со слів хворобної фізіологічні функції були не порушені.

Патологічний шкірний процес мав генералізований характер. Відзначалося ураження слизової оболонки носа, порожнини рота, статевих органів, де були ерозивні кровоточиві ділянки, ділянки епідермісу. Дно ерозій покрите тягучим серозно-гноєвим нальотом з гнилим запахом. Червоний край губ, верхні і нижні повіки покриваються великою кількістю гноєвих корок, кровоточивих тріщин. Носове дихання ускладнено через наявність масивних жовто-червоних корок. В області великих і малих статевих губ, в періанальній області – ерозії, поверхневі бульбашки з тонкими стінками, мутним вмістом, серозно-геморагічними корками.

На шкірі всієї туловища багаточисленні ерозивні поверхні, ділянки епідермісу, бульбашки з мутним вмістом, масивними серозно-гноєвими ділянками, місцями гноєво-геморагічними шаруватими корками. Відзначалося набуття правої кінцівки з перетяжкою в області лучезап'ястного суглоба і у основи кожного пальця. В області копчика гігантська кровоточива ерозивна поверхня. По задній поверхні гомілки гігантські бульбашки з гноєвим вмістом. Різко виражений симптом Нікольського.

В цитологічних препаратах з ділянок ураження визначаються пласти акантолітичних клітин на фоні великої кількості нейтрофілів.

На основі вищеописаного, поставлено діагноз вульгарна бульбашчатка, ускладнена піодермією, кахексією.

При обстеженні: в клінічному і біохімічному аналізі крові звернуто увагу на себе загальна гіпохромна анемія (гемоглобін – 103 г/л, еритроцити – 3,5, цв. пок. – 0,88), лейкоцитоз (13,7), помірна нейтрофілія з лівим зсувом, токсична зернистість в гранулоцитах, гіпоальбумі-

немия (51,7 г/л). В клиническом анализе мочи без особенностей.

Лечение: дексаметазон по 12,0 мг в/м (3,0 мл), медрол по 12 мг. Кроме того, кальциум по 1 т. 2 раза в день, гентамицин, микосист, ретаболил, строфантин, рибоксин, тиотриазолин.

Наружно: анилиновые красители, антибактериальные наружные препараты.

На 42-й день лечения на фоне выраженного клинического улучшения основного процесса на меньшей дозе костикостероида достичь стабилизации процесса не представлялось возможным, больная предъявила жалобы на боли в области позвоночника, усиливающиеся при активных движениях, чувство тяжести в межлопаточной области, мышечную слабость. При обследовании выявлена болезненность при пальпации и поколачиванию позвоночника, напряжение мышц спины. Обращало на себя внимание изменение осанки больной – появление сутулости, «позы просителя» (рис. 1).

Учитывая длительное применение в комплексном лечении больших доз глюкокортикоидов и наличие указанных выше жалоб, у больной был заподозрен диагноз кортикоид-индуцированный остеопороз. В комплексной терапии применен препарат Алендра (по 70 мг 1 раз в неделю) в ком-

бинации с Альфафоркалом плюс (по 1 капсуле 2 раза в день) длительно.

В результате комплексного лечения к концу первой недели назначенной схемы антиостеопоретической терапии исчезли жалобы на боли в межлопаточной области и острые боли в области позвоночнике при активном движении, продолжала беспокоить мышечная слабость. Лечение больная переносила хорошо, побочных явлений не отмечалось. В настоящее время больная находится в состоянии значительного клинического улучшения на поддерживающей терапии глюкокортикостероида – получает метипред (по 8 мг в сутки) и продолжает получать Алендру (по 70 мг в неделю) и Альфафоркал плюс (по 2 капсулы в сутки).

Таким образом, описанное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что при длительном курсовом назначении больших доз кортикостероидных препаратов у больных тяжелыми хроническими дерматозами, в том числе вульгарной пузырчаткой, необходим мониторинг состояния костно-суставной системы, а также применение препаратов, предотвращающих активность остеокластов и положительно влияющих на тканевой метаболизм, сохраняющих минеральную плотность костной ткани и ее микроархитектонику.



Рис. 1. Больная М., 33 года, диагноз: вульгарная пузырчатка, глюкокортикостероид-индуцированный остеопороз

ЛИТЕРАТУРА

1. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини / В.В. Поворознюк, С.В. Малишкіна, Л.Д. Горідова, Л.М. Сторожук // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 4-14.
2. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) / Л.Я. Рожинская // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 5. – С. 25–32.
3. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоляской. – М.: Бином лабораторных знаний, 2003. – 524 с.

**НЕОБХІДНІСТЬ
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇД-
ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗА.
ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ**

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник

Резюме. У статті наведено випадок хворої на вульгарну пухирчатку, що тривало перебувала на великих дозах глюкокортикостероїдів, що призвело до розвитку стероїд-індукованого остеопорозу. Показано необхідність застосування коректорів метаболізму кісткової тканини і засобів, що регулюють кальцієвий обмін у таких хворих.

Ключові слова: вульгарна пухирчатка, остеопороз, глюкокортикостероїди, коректори метаболізму кісткової тканини.

**NECESSITY OF PROPHYLAXIS
AND TREATMENT
OF GLUCOCORTIKOSTEROID-INDUCED
OSTEOPOROSIS. THE CASE
FROM PRACTICE**

J.F. Kutasevich, I.O. Oliinyk

Resume. In article is presented the case of the patient with vulgar pemphigus which is long was on the big doses of glucocorticosteroid therefore the steroid-induced an osteoporosis has developed. Necessity of application of correctors of osteal tissue metabolism and the agents regulating calcium exchange at such patients is shown.

Keywords: vulgar pemphigus, osteoporosis, glucocorticosteroids, correctors of osteal tissue metabolism.

УСТЕКИНУМАБ (СТЕЛАРА): НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Т.В. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. *Представлен опыт применения устекикумаба (Стелара) в лечение больного среднетяжелым бляшечным псориазом. Показана высокая эффективность лечения и наступление выраженного терапевтического эффекта после первой инъекции препарата. Обсуждаются особенности иммунобиологической терапии.*

Ключевые слова: *псориаз, иммунобиологическая терапия, Стелара.*

ВСТУПЛЕНИЕ

Псориаз, распространенность которого составляет до 2-4% в популяции, до настоящего времени вызывает пессимизм у врачей и больных из-за хронического рецидивирующего течения, недостаточной эффективности существующих методов лечения (1). Негативное влияние на качество жизни больного далеко не всегда коррелирует с распространенностью и степенью тяжести дерматоза. Нередко ограниченные формы псориаза, но расположенные на видимых местах (лицо, конечности), вызывают депрессию, чувство безысходности, психосоциальный стресс, усугубляющий течение заболевания (2). Навязываемое мнение о неизлечимости псориаза обуславливает недоверие к методам официальной медицины, приводит к лечению по неконтролируемой рекламе, обращению больных к уверенно «продающим» себя лицам, независимо от их профессии или квалификации.

Известно, что около 30% больных псориазом имеют риск развития средне-тяжелых и тяжелых дерматоза, псориатического артрита, приводящего к инвалидизации. Выделены предикторы тяжелого течения псориаза: поражение ногтей, волосистой части головы, крупных складок, в том числе аногенитальной области, периумбиликальная локализация поражений (3). Своевременная и адекватная лечебно-профилактическая тактика позволяет избежать развития тяжелых форм дерматоза и инвалидизации больного.

Представляет интерес эволюция взглядов на лечебную тактику при псориазе. Бытовавшая точка зрения, что «псориаз – болезнь здоровых людей», позволяла ограничиться применением только наружной терапии. Доказанная возможность поражения, помимо кожи, соединительной ткани внутренних органов (сердца, почек и др.) привела к формированию концепции псориатической болезни и обусловила назначение системных противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов (4). При этом в практике нередко встречается неоправданное назначение таким больным кортикостероидных гормонов, в том числе дипроспана, бесконтрольное их применение, приводящее к серьезным осложнениям. Недопустимо, чтобы лечение было более опасным, чем болезнь, заставляющая обращаться за медицинской помощью.

Новые возможности в лечении псориаза появились с развитием иммунобиологической терапии, направленной на селективное подавление специфических маркеров иммунозависимого воспаления в коже. Инфликсимаб (Ремикейд) – гибридное мышино-человеческое антитело – блокирует ФНО-альфа, как свободно циркулирующий в крови, так и находящийся на поверхности клеток. ФНО-альфа инициирует Т-клеточное иммунозависимое воспаление в коже при псориазе, приводящее к гиперпролиферации кератиноцитов, инфильтрации дермы Т-лимфоцитами, неоваскуляризацию, что и обуславливает развитие псориатической бляшки. Препарат особенно подходит для купирования псориатических полиартритов.

Однако высокая эффективность препарата сочетается с повышенным риском развития тяжелых инфекционных заболеваний в течение лечения, особенно туберкулеза и сепсиса, что ограничивает его применение. Внутривенная форма введения препарата в течение 3-3,5 часов также представляет неудобство при амбулаторном ведении больных. Эфализумаб (Раптив) – рекомбинантное «человеческое» антитело, в 2009 г. был изъят из средств, допущенных к лечению псориаза из-за высокого риска осложнений (лейкоэнцефалопатия, сепсис, оппортунистические инфекции) (5).

Переворотом в патогенетическом лечении псориаза можно назвать новый препарат иммунобиологической терапии – полностью человеческое моноклональное антитело – устекинумаб (Стелара), подавляющий начальный и ключевой этап патогенеза псориаза. Стелара, обладая высокой аффинностью и специфичностью к р40-молекуле ИЛ-12 и ИЛ-23, вырабатываемых дендритическими клетками, «недопускает» их контакт с Т-лимфоцитами-хелперами 1 и 17 типов, тем самым прерывая начальную инициацию иммунозависимого воспаления в коже. При этом не оказывает влияния на ИЛ-12/ИЛ-23, уже соединенных с клеточными рецепторами иммунокомпетентных клеток, т.е. «противоинфекционное звено» иммунитета, связанное с Т-лимфоцитами-хелперами, остается функционирующим. Проведенные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования RHOENIX 1 и RHOENIX 2 с лечением более 2000 больных средне-тяжелым и тяжелым псориазом показали, что устекинумаб (Стелара) имеет самый оптимальный среди всех иммунобиологических препаратов профиль безопасности и эффективности: индекс PASI -75% почти у 80% больных, побочное действие не усиливается со временем и находится на уровне плацебо. Препарат хорошо переносится больными, удобен в амбулаторном лечении (подкожное введение 1 раз в квартал, 4 раза в год) (6).

Приводим свой опыт применения препарата Стелара в лечение средне-тяжелого псориаза.

Больной Е., 19 лет, болен псориазом с 12-летнего возраста, когда впервые весной после стресса появились высыпания в области бедер, волосистой части головы. Обратился к дерматологу больницы по месту жительства, где был установлен диагноз псориаза. После курса общеукрепляющей и витаминотерапии, наружного применения кортикостероидных мазей (бетасалик, лоринден) высыпания уменьшились, однако полностью регрессировали летом после пребывания

на море. В течение последующих 3 лет высыпания обострялись ежегодно в весенне-зимний период, распространяясь на кожу туловища, волосистой части головы, верхних конечностей, паховые и подмышечные складки. Проводимая общеукрепляющая, дезинтоксикационная и наружная терапия кортикостероидными средствами обеспечивала регресс высыпаний на теле, однако сыпь на волосистой части головы сохранялась и в летнее время. Последние 2 года течение псориаза ухудшилось, высыпания приобрели экссудативный характер и, несмотря на интенсификацию проводимой терапии, полной клинической ремиссии не отмечалось. В мае 2009 г. после стресса при очередном обострении псориаза, появились боли в мелких суставах кистей и стоп, голеностопных и коленных, сохраняющиеся на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств и введения дипроспана (рис. 1).



Рис. 1. Больной Е., до лечения

При осмотре обращал внимание распространенный характер псориазических высыпаний с поражением волосистой части головы, паховых, подмышечных складок и области гениталий, где высыпания были в виде крупных бляшек ярко розового цвета с выраженным экссудативным компонентом, на коже туловища и конечностей – нумулярные и каплевидные папулы ярко-розового цвета, с мелкопластинчатым шелушением, местами – выраженного экссудативного характера. Положительный симптом Аушпица, выраженная изоморфная реакция в местах травматизации кожи, положительный «симптом наперстка». При клинико-лабораторном обследовании: общеклинические анализы – в пределах нормы, соматической патологии не выявлено. Индекс PASI 42,5; дерматологический индекс качества жизни – 40. Учитывая длительное течение без ремиссии, неэф-



Рис. 2. Больной Е. через неделю после введения препарата

фektivность предшествующей терапии, распространенность процесса с предикторами тяжелого течения, дебют артралгии, а также выраженное депрессивное состояние больного было начато лечение Стелара. Препарат вводили под кожу в области передней брюшной стенки в дозе 45 мг в режиме: 0 и 4 неделя, затем 1 раз в 3 месяца. Переносимость введения и лечения была удовлетворительной. Через неделю после введения

во всех очагах регрессировал экссудативный компонент сыпи, полностью регрессировали очаги на верхней половине туловища, волосистой части головы (рис. 2). Через 2 недели после первого введения PASI – 50% (рис. 3), через 4 недели после первого введения PASI – 80%, на местах части высыпаний – депигментированные пятна (рис. 4). Дерматологический индекс качества жизни – 0.

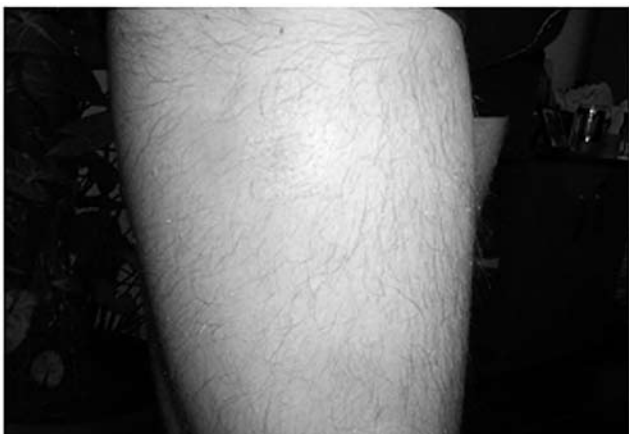


Рис. 3. Больной Е. через две недели после введения препарата

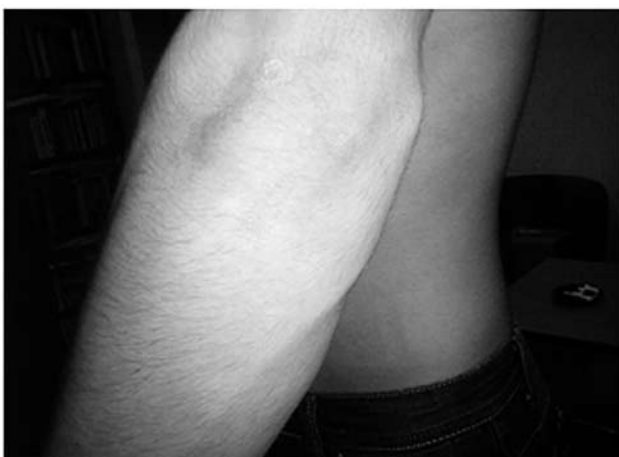


Рис. 4. Больной Е. через три недели после введения препарата

В последующем на протяжении 9 месяцев наблюдения, в том числе в зимний и весенний период, сохраняется стойкая клиническая ремиссия. Мониторинг общеклинических анализов патологии не выявил. Полный регресс псориатических высыпаний способствовал улучшению психо-эмоционального состояния, полной социальной адаптации, появлению веры в возможность жить без псориаза, к изменению поведенческих реакций (рационализация питания, отказ от пепси, колы и др.).

Таким образом, можно сделать вывод, что в практике дерматовенеролога появились новые уникальные возможности лечения псориаза, сопоставимые по эффективности и безопасности, удобные и комфортные для пациента, возможные к применению в условиях амбулаторной практики, назначение которых не требует предварительного объемного или дорогостоящего лабораторного обследования и, главное, обеспечивающие контроль за течением дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочергин Н., Смирнова Л., Поткаев Н. (2009) Псориаз: коморбидности и комедикации. ВРАЧ, 5: 15-20.
2. Fouere S., Adjadj L., Pawin H. (2005) How patients experience psoriasis: results from a European survey. JEADV 19 (Suppl 3): 2-6.
3. Psoriasis /Ed by H. Roenigk, J. Maibach (1991), Marcel Dekker: New York: 97-204 p.
4. Шлопов В.Г., Шевченко Т.И. (1993) Морфологические изменения кожи и внутренних органов при псориатической болезни. Архив клинической и экспериментальной медицины, Т. 2, № 2: 136-141.
5. Schmitt J., Zhengguang Z., Wozel G. et al. (2008) Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol, 159: 513-526.
6. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 52 week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)/ Lancet, 371: 1675-1684.

УСТЕКІНУМАБ (СТЕЛАРА): НОВІ МОЖЛИВОСТІ ІМУНОБІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПСОРІАЗУ

Т.В. Проценко

Резюме. У статті наведено досвід застосування нового препарату імунобіологічної терапії – устекинумаба (Стелара) в лікуванні середньо важкого псоріазу у 19-річного хворого. Доведено висока ефективність Стелари, з регресом висипу вже після першої ін'єкції препарату. Дискутуються особливості імунобіологічної терапії псоріазу.

Ключові слова: Стелара, псоріаз, імунобіологічна терапія.

USTEKINUMAB (STELARA): A NEW POSSIBILITY OF IMMUNOBIOLOGIC THERAPY OF PSORIASIS

T.V. Protsenko

Resume. The experience of usage of Stelara in patients with moderate psoriasis are present. Stelara has a high efficacy in this causes. Immunobiological therapy is a new standart of treatment of moderate and severe form of psoriasis.

Keywords: Stelara, psoriasis, treatment.

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. Иногородним 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 ПОДАТОК