

Журнал заснований у 1996 р.

Головний редактор

Я. Ф. Кутасевич

Редакційна колегія:

Г. М. Біляєв,
Л. А. Болотна,
Г. М. Бондаренко (заст. головного редактора),
В. М. Волкославська,
М. С. Гончаренко,
Т. Г. Євтушенко,
Г. І. Мавров
І. О. Олійник,
Ю. В. Сметанін
Е. М. Солошенко,
В. С. Стадник (випускаючий редактор),

Науковий редактор:

Г. К. Кондакова

Рекомендовано

Вченою радою ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН»
Протокол № 8 від 29.08.2013 р.

Атестовано

Затверджено постановою президії
ВАК України від 01.07.10 № 1-05/5

Засновник

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН»

Електронна версія журналу «Дерматологія та венерологія» розміщена на сайті www.journal/idvamnu.com.ua; сайті Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського www.nbuv.gov.ua; сайті Наукової Електронної Бібліотеки www.elibrary.ru

Журнал «Дерматологія та венерологія» включено до Російського індексу наукового цитування (РНИЦ).

Періодичність виходу

4 рази на рік

Видавець

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН»
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»,
№ 3 (61), 2013 р.

Підписано до друку 10.09.2013 р.
Формат 60 x 84 1/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 10,7. 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: стаття для журналу
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», 2013.

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Г.І. Мавров, М.Е. Запольський, Л.Л. Большаков

Порівняльне гістологічне дослідження герпес-асоційованої і ідіопатичної многоморфної ексудативної еритеми 5

Д. В. Прохоров

Комплексна імуногістохімічна діагностика диспластичних невусів 16

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

О.А. Сокол, О.П. Білозоров, О.Й. Мілютіна, Т.В. Частій, О.А. Демедецька, Г.І. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, Г.М. Бондаренко, Г.О. Дунаєва, Е.Л. Баркалова, І.В. Свістунюв, В.Г. Радіонов, О.В. Шатілов

Використання гніздної полімеразної реакції для виявлення ДНК *Treponema pallidum* у хворих на сифіліс 25

Е.М. Солошенко, Г.К. Кондакова, В.Г. Колесніков, Н.В. Хміль, З.М. Шевченко, Т.П. Ярмак

Оцінка діелектричної проникності еритроцитів при виявленні сенсibiliзації до анестетику артифрину за допомогою методу НВЧ-діелектрометрії 32

В.В. Шухтін, А.І. Гоженко, А.П. Левицький, І.М. Шухтіна

Вплив квертуліна на біохімічні показники сироватки крові шурів з імунодефіцитом 38

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Г.М. Бондаренко, Т.В. Федорович

Урогенітальний мікоплазмоз: акцент на ефективності антибіотикотерапії 45

Л.О. Гулей

Стан мікроциркуляторного русла у жінок репродуктивного віку хворих на вугрову хворобу 52

Л.Д. Калюжна, О.О. Ошивалова, С.П. Остапенко, Н.В. Турик

Застосування цифрового USB мікроскопа в діагностиці новоутворень шкіри 61

М.Ю. Кузнецова

Вплив пелоїдов і ропи Сакського озера на клінічний перебіг і стан імунітету у хворих бляшковим псоріазом 67

В.В. Савенкова, Е.М. Солошенко, О.П. Білозоров

Характеристика імунного статусу хворих на хронічний червоний вовчак залежно від стадії захворювання 77

В. М. Смолієнко

Зміни неспецифічних протеолітичних ферментів сироватки крові у хворих варикозною хворобою ускладненою мікробною екземою в залежності від проведеного комплексного лікування 84

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В. М. Волкославська, М.В. Байгушева, А.В. Царьов, Л.Ф. Яременко

Організаційні та лікувальні аспекти боротьби з гнійною інфекцією шкіри та підшкірної клітковини на залізничному транспорті 91

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Г.О. Дунаєва, А.Є. Дунаєва

До питання про етіологію гострої виразки вувльи Ліпшютца – Чапіна 96

ДЛЯ АВТОРІВ

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ 102

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.И. Мавров, М.Э. Запольский, Л.Л. Большаков

Сравнительное гистологическое исследование герпес-ассоциированной и идиопатической многоморфной экссудативной эритемы 5

Д. В. Прохоров

Комплексная иммуногистохимическая диагностика диспластических невусов 16

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.А. Сокол, А.П. Белозоров, Е.И. Милютина, Т.В. Частий, О.А. Демедцакая, Г.И. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, Г.М. Бондаренко, Г.А. Дунаева, Э.Л. Баркалова, И.В. Свистунов, В.Г. Радионов, А.В. Шатилов

Использование полугнездной полимеразной цепной реакции для выявления ДНК *Treponema pallidum* у больных сифилисом 25

Э.Н. Солошенко, А.К. Кондакова, В.Г. Колесников, Н.В. Хмель, З.М. Шевченко, Т.П. Ярмак

Оценка диэлектрической проницаемости эритроцитов при выявлении сенсibilизации к анестезирующему средству артифрин с помощью метода КВЧ-диэлектрметрии 32

В.В. Шухтин, А.И. Гоженко, А.П. Левицкий, И.Н. Шухтина

Влияние квертулина на биохимические показатели сыворотки крови крыс с иммунодефицитом 38

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Г.М. Бондаренко, Т.В. Федорович

Урогенитальный микоплазмоз: акцент на эффективности антибиотикотерапии 45

Л.О. Гулей

Состояние микроциркуляторного русла у женщин репродуктивного возраста больных угревой болезнью 52

Л.Д. Калюжная, Е.А. Ошивалова, С.П. Остапенко, Н.В. Турик

Применение цифрового USB микроскопа в диагностике новообразований кожи 61

М.Ю. Кузнецова

Влияние пелоидов и рапы Сакского озера на клиническое течение и состояние иммунитета у больных бляшечным псориазом 67

В. В. Савенкова, Э.Н. Солошенко, А.П. Белозоров

Характеристика иммунного статуса больных хронической красной волчанкой в зависимости от стадии заболевания 77

В. Н. Смолиенко

Изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови у больных варикозной болезнью осложненной микробной экземой в зависимости от проводимого комплексного лечения 84

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В. Н. Волкославская, М.В. Байгушева, А.В. Царев, Л.Ф. Яременко

Организационные и лечебные аспекты борьбы с гнойной инфекцией кожи и подкожной клетчатки на железнодорожном транспорте 91

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.А. Дунаева, А.Е. Дунаева

К вопросу об этиологии острой язвы вульвы Липшютца – Чапина 96

ДЛЯ АВТОРОВ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 102

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

G.I. Mavrov, M.E. Zapolskiy, L.L. Bolshakov

A comparative histological study of herpes-associated erythema multiforme and idiopathic erythema multiforme..... 5

D. V. Prokhorov

Comprehensive immunohistochemical diagnosis of dysplastic nevi..... 16

EXPERIMENTAL RESEARCHES

O.A. Sokol, A.P. Belozorov, E.I. Milutina, T.V. Chastii, O.A. Demedetska, G.I. Mavrov, S.V. Unuchko, T.V. Gubenko, G.M. Bondarenko, G.A. Dunaeva, E.L. Barkalova, I.V. Svistunov, V.G. Radionov, O.V. Shatilov

Use of nested-polymerase chain reaction for detection of *Treponema pallidum* in patients with syphilis 25

E.N. Soloshenko, A.K. Kondakova, V.G. Kolesnikov, N.V. Khmel, Z. M. Shevchenko, T.P. Yarmak

Permittivity erythrocyte evaluation in anesthetic of artiphrine sensitization detection by EHF-dielectrometry method..... 32

V.V. Shuhtin, A.I. Gozhenko, A.P. Levitsky, I.M. Shuhtina

Kvertulina effect on serum biochemical indices of rats with immunodeficiency..... 38

CLINICAL OBSERVATIONS

G.M. Bondarenko, T.V. Fedorovych

Urogenital mycoplasmosis: priority of antibacterial therapy effectiveness..... 45

L.O. Hulei

Condition of microcirculatory channel in women of the reproductive age, sick with acne 52

L.D. Kaljuzhnaja, E.A. Oshyvalova, S.P. Ostapenko, N.V. Turik

Application of digital USB microscope in the diagnosis of skin tumors..... 61

M.Yu. Kuznetsova

Influence peloids and brienes of the Saki lake on the clinical current and condition of immunity at patients with blyashechny psoriasis 67

V.V. Savenkova, E.M. Soloshenko, O.P. Bilozorov

Characteristics of immune status of patients with chronic lupus erythematosus depending on the stage of disease..... 77

V. N. Smolyenko

Nonspecific proteolytic enzyme changes in the blood serum of patients with varicose illness complicated microbial eczema depending on the conduct of comprehensive treatment..... 84

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES

V.M. Volkoslavskaya, N.V. Bayhusheva, A.V. Tsarov, L.F. Yaremenko

Organizational and medical aspects of control purulent infection of skin and subcutaneous tissue on the railways..... 91

PRACTICE CASE

G.A. Dunayeva, A.E. Dunayeva

To the question of Lipschutz – Tschapin’s acute vulvar ulcer etiology 96

DEMANDS TO AUTHORS

STANDARDS FOR AUTHORS 102

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРПЕС- АССОЦИИРОВАННОЙ И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ МНОГОМОРФНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ

Г.И. Мавров¹, М.Э. Запольский², Л.Л. Большаков²

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»¹

Одесский областной кожно-венерологический диспансер²

Резюме. Проведено гистологическое исследование элементов сыпи в динамике у 23 пациентов с многоморфной экссудативной эритемой (МЭЭ): у 11 - с идиопатической формой (ИМЭЭ) и у 12 - с герпес-ассоциированной формой (ГАМЭЭ). У всех пациентов независимо от формы заболевания имело место разрушение структурных компонентов базальной мембраны, цитолиз в шиповатом слое эпидермиса с образованием субэпидермальных и внутриэпидермальных пузырей. У больных ИМЭЭ наблюдается разрушение межклеточных контактов, разрыв связей между отдельными клеточными структурами без акантолиза. При ГАМЭЭ наблюдалось экссудативное воспаление с поражением дермо-эпидермального соединения, что характерно для цитотоксических эффектов аутоантител и иммунных комплексов.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, герпес-ассоциированная многоморфная экссудативная эритема, патология, гистология.

ВВЕДЕНИЕ

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) - острое, рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек представляет актуальную проблему дерматологии [1, 2]. Клиническая картина заболевания характеризуется, папулезной сыпью, которая постепенно приобретает вид «мишеней» за счет центробежного увеличения элементов и разрешения в центре. Вначале элементы имеют в диаметре 2-3 мм и за один-два дня увеличиваются до 1-3 см.

или более. У пациентов могут быть пятна, пустулы, пузыри, реже встречаются геморрагии. Локализация сыпи при МЭЭ - лицо, слизистые, разгибательная поверхность конечностей, тыльные стороны кистей и стоп, ладони, подошвы, туловище. Течение МЭЭ острое, наблюдается склонность к рецидивам [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Этиологические факторы МЭЭ разнообразны и в половине случаев остаются неизвестными - т.н. идиопатическая форма многоморфной экссудативной эритемы (ИМЭЭ). Пусковые факторы делят

на две группы: аллергены медикаментозной, пищевой и другой природы, которые вызывают токсико-аллергическую разновидность дерматоза, и инфекционные - вирусы, бактерии, простейшие, которые становятся причиной инфекционно-аллергической формы МЭЭ. В пользу инфекционно-аллергической формы МЭЭ свидетельствует наличие продромального периода, склонность к сезонности высыпаний, хроническое рецидивирующее течение [5, 9, 10].

Считается, что до 70-80% МЭЭ вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) - *Herpes simplex virus* (HSV) [6, 7, 8, 9, 10]. Вирус герпеса при этом не выступает в качестве основного этиологического фактора, а является лишь пусковым звеном в развитии МЭЭ. Возможно, вирус играет роль триггерного фактора, и его взаимодействие с клетками-мишенями (мононуклеары периферической крови, эндотелий сосудов кожи и кератиноциты) отражает патогенез герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемы (ГАМЭЭ) [13, 15, 16, 17]. ГАМЭЭ предполагает постоянное антигенное раздражение компонентами ВПГ, следствием чего является развитие аллергической реакции по иммунокомплексному типу [3, 7, 8]. Установлено, что инфекционно-аллергическая форма МЭЭ имеет свои отличия от токсико-аллергической МЭЭ [15, 16, 17]. Однако в доступной литературе нет систематизации гистологических особенностей ГАМЭЭ. Поэтому целью нашего исследования было сравнить на тканевом и клеточном уровне морфологию высыпаний идиопатической и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы на разных стадиях развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 23 пациента, которые получали лечение в Одесском областном кожно-венерологическом диспансере. Из них у 12 герпес-ассоциированная мно-

гоморфная экссудативная эритема развилась на фоне либо генитального герпеса (у 7 больных), либо на фоне экстрагенитального герпетического процесса (у 5 пациентов).

Диагноз герпеса ставился по клиническим проявлениям и анамнезу с обязательным лабораторным подтверждением. Было проведено выявление ВПГ 1 и 2 типов при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 12 пациентов, как непосредственно из герпетических везикул, так и из содержимого буллезных элементов при ГАМЭЭ. Использовали ПЦР-праймеры специфичные для HSV, типы 1-2 - 5'-GTACAGACCTTCGGAGG-3' и 5'-CGCTTCATCATGGGC-3' [14]. Режим амплификации (40 циклов): 94°C - 30 с, 60°C - 40 с, 72°C - 50 с на амплификаторе «Терцик» (Россия). Ампликон размером 227 нуклеотидных пар выявляли электрофорезом в геле агарозы с этидия бромидом. Дополнительно динамическому обследованию подлежала сыворотка крови больных. Исследование проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-системы «Chemo» и «Герпес-скрин», Россия) с использованием нитроцеллюлезных фильтров, что позволило дифференцировать один тип вируса от другого.

Забор гистологического материала выполняли на разных стадиях заболевания из очага поражения, получив информированное согласие пациента. Обязательным условием являлось включение в исследуемый материал краевого, клинически не измененного участка кожи. Иммерсионная фиксация. Фрагмент ткани целиком погружали в раствор технического формалина (марка ФМ ГОСТ 1625-89) на 3 часа. Таким образом, сохранялась прижизненная структура, делая возможным изучение ткани. Дегидратация фрагмента ткани, подготовка к парафиновой пропитке. Проводку материала осуществляли путем последовательного погружения в раствор этилового спирта 90% и изопропанола в течение двух суток.

Заливку осуществляли с использованием целлоидина, что создавало максимально плотную среду для последующего микро-томирования без повреждения волокнисто-клеточных структур. Микротомирование осуществляли на криостатном микротоме ЗМН-2, при этом толщина срезов, не превышала 4 - 5 мкм. Окрашивание срезов осуществляли гематоксилином и эозином 7-10 мин. Затем просветляли срезы в смеси расплавленного фенола и ксилола в соотношении 1:4 в течение 1 минуты. Стабилизацию срезов осуществляли при помощи полистирола с добавлением дибутилфталата 1% раствора. Приготовленные гистологические препараты изучали с помощью светового микроскопа МИН-8, работающего в режиме поляризации с увеличением 1:50, 1:100, 1:200.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании 23 пациентов мы наблюдали разрушение структурных компонентов базальной мембраны, цитолиз в шиповатом слое эпидермиса с образованием субэпидермальных либо внутриэпидермальных пузырей. Повреждение базально-эпидермальных структур связано со способностью кожи сорбировать иммунные комплексы с целью их последующей элиминации и именно здесь накапливается наибольшее количество цитотоксических структур при аутоиммунных процессах. Клинически повышение аутоиммунной агрессии в зоне базальной мембраны сопровождается характерными гистологическими изменениями, порой с захватом обширных анатомических областей, (синдром Стивенса-Джонсона) [3, 12, 15].

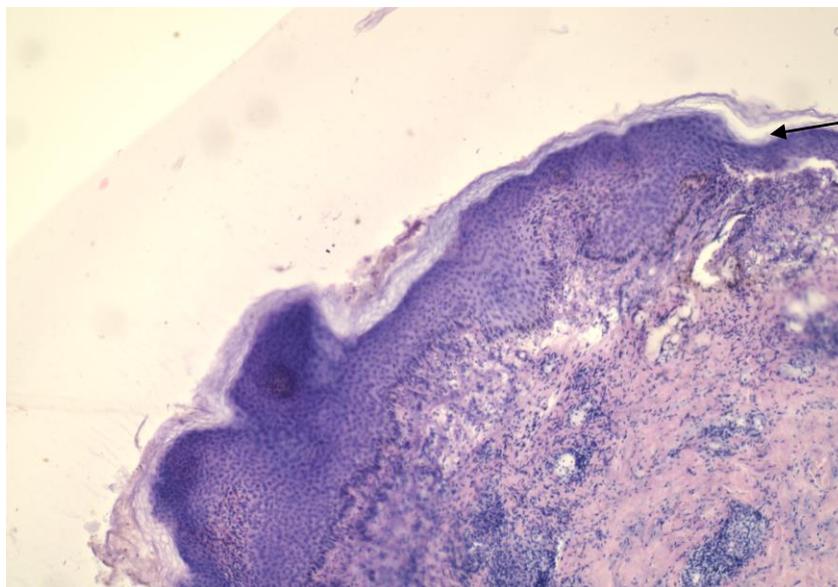


Рис. 1. Больной М. Многоморфная экссудативная эритема, идиопатическая форма. Четвертый день заболевания. Окраска гематоксилином и эозином. Криостатный срез клинически поврежденного участка кожи. Увеличение x50

На рис. 1 показана, начальная стадия формирования буллезного элемента с внутриэпидермальной локализацией при ИМЭЭ. Зона расслоения эпидермиса имеет четкие границы (указано стрелкой). Пузырь локализуется между шиповатым и зернистым слоем. Как и при герпес-ассо-

циированной многоморфной экссудативной эритеме имеются признаки нейтрофильной инфильтрации, периваскулярного отека, однако, сохранена структура и последовательность эпидермальных слоев. В зернистом, шиповатом слоях эпидермиса наблюдается незначительный межклеточный отек. Экс-

судативно-воспалительные изменения в эпидермисе при ИМЭЭ выражены меньше, чем при ГАМЭЭ (рис 4 - 6). В сосочковом слое дермы определяется инфильтрация

лимфо-гистоцитарных клеток, межклеточный и периваскулярный отек. Акантолитические клетки и гигантские клетки с крупными ядрами не определяются.

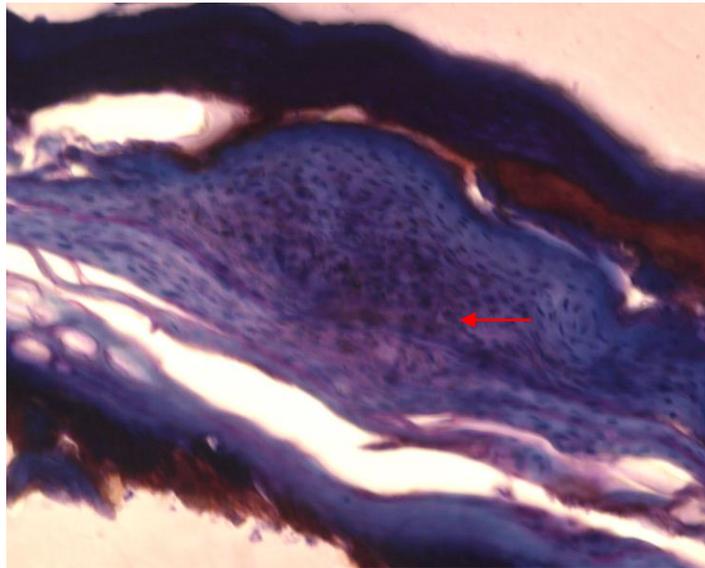


Рис. 2. Больной Л. Многоморфная эксудативная эритема, идиопатическая форма. Шестой день заболевания. Многокамерный буллезный элемент. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.

На рис. 2 буллезные элементы имеют внутриэпидермальную локализацию. Зона расслоения эпидермиса имеет четкие границы. Пузырь локализуется между шиповатым и зернистым слоями. Разрушение клеточных связей наблюдается на уровне базальной мембраны эпидермиса. Структура и последовательность слоев эпидермиса не нарушена. На уровне сосочкового слоя дермы определяется еще один буллезный элемент с более широкой пузырьной камерой. Признаки нейтрофильной инфильтрации, периваскулярного отека выражены незначительно. В сосочковом слое наблюдается умеренный межклеточный отек. Наличие очагового просветления дермальных слоев, разволокнение внутридермальных структур, свидетельствует о нарастании эксудативно-воспалительные изменения к 6 дню заболевания. Имеются единичные периваскулярные лимфогистоцитарные инфильтраты в дерме (отмечено стрелкой). В эпидермально-дермальных слоях отсутствуют гигантские клетки с крупными ядра-

ми, характерными для ГАМЭЭ. Не смотря на внутридермальный межклеточный отек и эксудативное воспаление, не наблюдается дезорганизации клеточных и волокнистых дермо-эпидермальных структур, в отличие от герпес-ассоциированного процесса (рис 4 - 6).

На рис. 3 показан субэпидермальный пузырь с преимущественной локализацией в сосочковом слое дермы. В полости пузыря определяется фибрин, лимфоциты и эозинофильные лейкоциты. Структура эпидермиса сохранена, хотя имеет место выраженный внутриклеточный и межклеточный отек в сосочковом слое дермы. В сетчатом слое дермы кариопикноз и кариолизис клеток. Воспалительно-эксудативные изменения в данном случае локализуются преимущественно в дерме - наблюдается разволокнение коллагеновых структур. Вокруг сосудов лимфогистоцитарная инфильтрация. В эпидермально-дермальных слоях отсутствуют гигантские клетки с крупными ядрами, характерные для ГАМЭЭ.

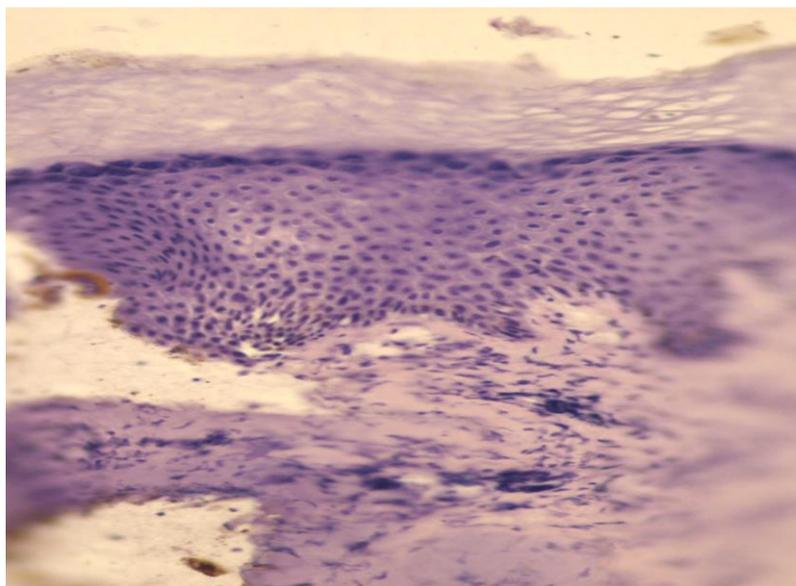


Рис. 3. Больной Ф. Многоморфная эксудативная эритема, идиопатическая форма. Шестой день заболевания. Внутридермальный буллезный элемент. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.

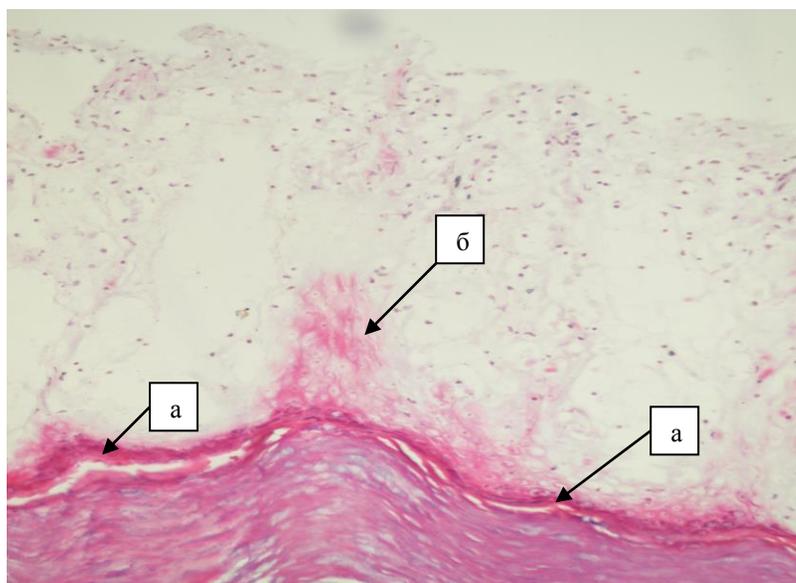


Рис. 4. Больной В. Многоморфная эксудативная эритема, герпес-ассоциированная форма. Третий день заболевания. Микросрез клинически поврежденного участка кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

На рис. 4 показана ладонная поверхность больного с ГАМЭЭ. В данном препарате участок кожи с умеренным субэпидермальным отеком, формированием мелких кистовидных полостей. Представлена начальная стадия образования внутриэпидермального буллезного элемента (а). Виден разрыв межклеточных связей не только на уровне

базального и шиповатого слоя эпидермиса, но и в пределах зернистого слоя. Подобные цитопатические эффекты с повреждением межклеточных десмосомальных связей могут быть обусловлены вирус-индуцированными аутоиммунными реакциями, характерными для ГАМЭЭ. На начальной стадии ГАМЭЭ отечность эпидермально-дермаль-

ных слоев выражена не значительно. На уровне шиповатого, зернистого слоев эпидермиса видны лишь единичные лимфоцитарные инфильтраты, наблюдается пенетрация зернистого и блестящего слоев эпидермиса в роговой слой, как результат острой воспалительной реакции (б). В сетчатом слое дермы очаговая периваскулярная и диффузная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, разволокнение структур дермы. На начальной стадии заболевания (1-3

дня) крупноядерные клетки по типу «совиного глаза» не были выявлены ни у одного пациента с ГАМЭЭ. Это объясняется тем, что внутриядерная репликация вируса, приводящая к увеличению ДНК-содержащих структур, достигает максимума только к 4-7 дню заболевания. Так называемые тельца Люпшица (нуклеарные включения), лучше всего микроскопически визуализировались в стадию разгара заболевания (рис. 5).

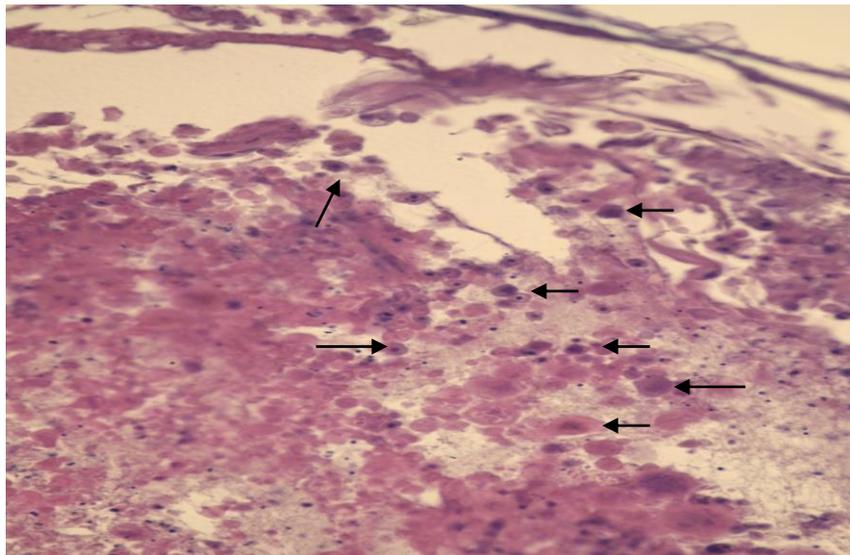


Рис. 5. Больной К. Многоморфная экссудативная эритема, герпес-ассоциированная форма. 5 день заболевания. Микросрез клинически поврежденного участка кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Формирование множественных гигантоядерных клеток (видны нуклеарные включения). Увеличение x200.

Гистологическая картина в очаге поражения (рис. 5) соответствовала патоморфологической картине ГАМЭЭ: внутриэпидермальный пузырь с воспалительным инфильтратом, местами периваскулярная инфильтрация. В состав инфильтрата входят лимфоциты, нейтрофилы, гистиоциты, единичные эозинофилы. В эпидермисе выраженный межклеточный отек, явление спонгиоза. К 5 дню заболевания на фоне слияния мелких внутриэпидермальных кистовидных полостей, появились множественные гигантские клетки с крупными ядрами (иногда несколькими) и ацидофильными внутриклеточными включениями (тельца Липшица) (указано стрелкой). Подобные гигантские

клетки локализуются в шиповатом и зернистом слоях, однако, единичные включения имеются и по краю внутриэпидермальных расслоений. Расширение буллезных элементов, вероятно, связано с увеличением репликации вируса непосредственно в очаге поражения и активацией вирус-индуцированных аутоиммунных реакций. Эпидермис покрывок пузырей истончен, некротизирован. При цитологическом исследовании в содержимом пузыря и мазках-отпечатках со дна эрозий акантолитические клетки отсутствовали и были обнаружены нейтрофилы (до 30-40 в поле зрения) и единичные эозинофилы. В отдельных участках эпидермиса наблюдалось балонирование клеток, разрыв

межклеточных соединений с образованием множественных микрокист. Последовательность эпидермальных слоев нарушена, между зернистым и шиповатым слоями имеет место воспалительный инфильтрат в состав которого входят лимфоциты, нейтрофилы, единичные эозинофилы. В зонах разрыва внутриэпидермальных слоев определяются крупные клетки с гигантскими ядрами по типу «совиного глаза», характерные для

герпесвирусной инфекции кожи (отмечены стрелкой). Наличие внутрибуллезных фибриновых нитей и большого количества нейтрофилов свидетельствует о начале гнойно-воспалительных осложнений. Эпидермис покрывки пузыря истончен, местами некротизирован. Отдельные участки эпителия с явлениями дистрофии, возможно, как результат многократного использования большим топическими стероидами.

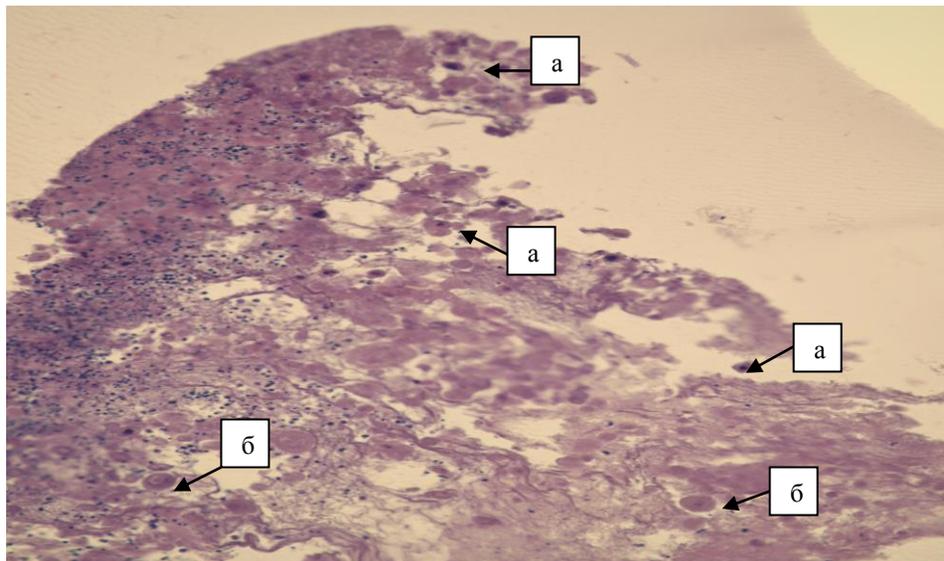


Рис. 6. Больной В. Многоморфная экссудативная эритема, герпес-ассоциированная форма, стадия разрешения буллезного элемента. 8 день заболевания. Криостатный срез клинически поврежденного участка кожи. Материал получен из зоны буллезного элемента с разрушенной покрывкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.

На рис. 6 показан материал, который взят из разрешающегося буллезного элемента, где клинически сохранялась выраженная инфильтрация, однако сама эпидермальная покрывка четко не определялась. Гистологическая картина соответствует воспалительному инфильтрату с преобладанием нейтрофильных клеток. Наблюдается гнойно-воспалительное разрушение эпидермальных слоев, сохраняются фрагментированные участки базального, шиповатого, зернистого слоев эпидермиса. В воспалительный процесс вовлечен и сосочковый слой дермы. Преимущественно в верхних слоях инфильтрата видны гигантские клетки с крупными ядрами (стрелка - а), как результат внутриядерной герпесвирусной

инокуляции. Определяются множественные гигантские клетки с дезорганизацией клеточных структур и размытыми контурами, что свидетельствует об их гибели (стрелка - б). Эпидермально-дермальная граница нечеткая, видны единичные перисосудистые лимфогистоцитарные инфильтраты в дерме. По-видимому, деструктуризация эпидермиса при ГАМЭЭ на начальном этапе заболевания обусловлена действием герпесвирусов, а позже присоединением сапрофитной бактериальной флоры.

...

Учитывая выше изложенное, проблема герпес-ассоциированных и герпес-индуцированных заболеваний сегодня остается чрезвычайно актуальной, возникает необхо-

димось дальнейшего изучения этиологической роли вируса герпеса в развитии дерматологической патологии. На основании обзора литературы и собственных исследований нами были очерчены различия между инфек-

ционно-аллергической (в данном случае герпес-ассоциированной) и токсико-аллергической (идиопатической) многоформной экссудативной эритемой [12, 16]. Полученные данные сведены в таблицу 1.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика герпес-ассоциированной и идиопатической многоформной экссудативной эритемы

	ГАМЭЭ	ИМЭЭ
Этиология	ВПГ-1, 2	Медикаменты, пищевые и промышленные аллергены
Течение заболевания	Острое, саморазрешающее, рецидивирующее, возникает через 5-20 дней после вспышки герпетических высыпаний	Острое, саморазрешающее, нерецидивирующее, предшествующие герпетические высыпания отсутствуют
Продрома	Не характерна, но возможна	Всегда имеет место
Локализация, характер сыпи	Дистальные отделы конечностей, характера сыпь в виде «мишеней»	Дистальные отделы конечностей, лицо, сыпь в виде «мишеней» редко, чаще булезная
Вовлечение слизистых оболочек	Незначительное	Значительное
Общие симптомы	Невыраженные	Выраженные
Осложнения	Постгерпетическая невралгия	Пневмония, почечная недостаточность
Смертность	Нет	5 – 15%
Гистология	Фокальный некроз кератиноцитов, выраженный отек, мононуклеарный инфильтрат, преимущественно состоящий из CD4+ Т лимфоцитов	Экстенсивный некроз кератиноцитов, менее выраженный отек, мононуклеарный инфильтрат, преимущественно состоящий из CD8+ Т лимфоцитов
Лабораторная диагностика	ДНК ВПГ1,2 обнаруживается с помощью ПЦР в очагах поражения, интерферон - гамма обнаруживается при иммуногистохимии	ДНК ВПГ1,2 не обнаруживается с помощью ПЦР в очагах поражения, фактор некроза опухоли альфа обнаруживается при иммуногистохимии
Лечение	Включение противовирусных препаратов в комплекс противовоспалительной и детоксикационной терапии	Противовоспалительная и детоксикационная терапия
Профилактика	Профилактика инфицирования ВПГ1 и ВПГ2	Профилактика лекарственной болезни и аллергии

При гистологическом исследовании больных ГМЭЭ часто наблюдается экссудативное воспаление с поражением дермо-эпидермального соединения, что происходит под действием цитотоксических эффектов специфических аутоантител и фиксированных иммунных комплексов. При гистологическом исследовании мы наблюдали разрушение структурных компонентов базальной мембраны, цитолиз в шиповатом слое эпидермиса с расщеплением и образованием субэпидермальных либо внутриэпидермальных пузырей. Повреждение базально-эпидермальных структур связано со способностью кожи сорбировать иммунные комплексы при аутоиммунных процессах. Повышение аутоиммунной агрессии в зоне базальной мембраны сопровождается обширным поражением кожи, характерными гистологическими изменениями, с риском развития синдрома Стивенса-Джонсона.

Имеются явные клинические, анамнестические, лабораторные и морфологические отличия, что позволяет считать ГАМЭЭ и ИМЭЭ скорее разными нозологическими единицами, чем формами одного заболевания. Это понимание поможет правильно осуществить лечение и профилактику этих тяжелых дематозов, имеющих большое медико-социальное значение. ГАМЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом той или иной степени выраженности. Для ГАМЭЭ характерно повышение суммарных IgG (за счет специфического гуморального ответа на ВПГ), снижение числа НК-клеток и резкое повышение интерферона-гамма и трансформирующего фактора роста-бета, а также интерлейкинов, в частности, ИЛ-4 и ИЛ-6 [11, 12]. Повышение уровня циркуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов обуславливает определенные иммунные сдвиги. Степень тяжести заболевания в первую очередь зависит от выраженности нарушений иммунитета, который контролирует латентное состояние ВПГ в организме человека [7, 8, 9.]

ВЫВОДЫ

На основании сравнительного гистологического исследования пациентов с идиопатической и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемой выявлены следующие положения:

1. На ранних стадиях заболевания (2-3 сутки) существенных патогистологических различий между МЭЭ и ГАМЭЭ не выявлено. Как в первом, так и во втором случаях наблюдается умеренный внутри- и субэпидермальный отек, разрыв межклеточных внутриэпидермальных связей на уровне базального, шиповатого слоев эпидермиса, просветление за счет отека сосочкового слоя дермы. У некоторых пациентов наблюдается формирование мелких кистовидных полостей.

2. При ИМЭЭ преобладают воспалительно-экссудативные явления в сосочковом слое дермы, наблюдается разволокнение внутридермах структур, просветление сетчатого и сосочкового слоев дермы. К 4-6 дню заболевания появляются единичные перисосудистые лимфогистиоцитарные инфильтраты в дерме. В эпидермально-дермальных слоях отсутствуют гигантские клетки с крупными ядрами, характерными для ГАМЭЭ.

3. К 4-5 дню заболевания ГАМЭЭ приобретает ряд патогистологических особенностей, отличающих ее от ИМЭЭ. В случае герпес-ассоциированного процесса преобладают отечно-воспалительные явления, спонгиоз, дегенерация в зоне базальной мембраны, при этом признаки нейтрофильной инфильтрации, периваскулярного отека выражены незначительно.

4. К 4-7 дню заболевания при ГАМЭЭ появляются гигантские крупноядерные клетки по «типу свиного глаза», характерные для герпесвирусной инфекции и свидетельствующие о внутриядерной репликации вируса.

5. Деструктуризация эпидермальных слоев при ГАМЭЭ на начальных этапах заболевания (3-6 сутки) обусловлена действием герпесвирусов (появление гигантоядерных клеток), а также аутоантител и иммунных

комплексов, а позже (5-8 сутки) присоединением сапрофитной бактериальной флоры (нейтрофильная инфильтрация дермы и эпидермиса, скопление пиококков).

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятулов Р. Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек / Иллюстративное руководство. – Киев, 2003. – С. 98-107.
2. Андрейчин М. А. Комбінована терапія оперізуючого лишая / М.А.Андрейчин, В.В.Чопяк, І.Я.Господарський // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 370 с.
3. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В.Демьянов, А.Ю. Котов, А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – №3. – С. 20-35.
4. Запольский М. Э. Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-, подгруппы). – Одесса: Фотосинтетика, 2010. – 285 с.
5. Запольский М. Э. Особенности терапии герпесассоциированной многоморфной экссудативной эритемы // Дерматологія та венерологія. – 2012.- – № 4 (58). – С. 70-75.
6. Запольский М. Э. Многоморфная экссудативная эритема, ассоциированная с герпес-вирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия // Клиническая иммунология, алергологія и інфектологія, – 2012. – № 8 (57). – С. 52-56.
7. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / В.А.Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – Санкт-Петербург: Спец Лит, 2006. – С. 63-75.
8. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция, диагностика, клиника, лечение // Под редакцией Скрипкина Ю.К. – Москва: МИА. – 2004.
9. Мавров И. И. Герпес-вирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение / Руководство для врачей. – Харьков: Факт, 1998. – 80 с.
10. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Рук-во для врачей / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М.Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
11. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема / Новости медицины и фармации. – 2007. – №5 (209). – С.13.
12. Побочные аллергические реакции на лекарства и медикаменты в дерматологии / Д.К. Новиков, Ю.В.Сергеев, П.Д.Новиков, А.Ю.Сергеев // Иммунопатология, алергологія, інфектологія. – 2003. – №3. – С. 45-67.
13. Clinical and virologic comparison of three patients with erythema multiforme / H. Kokuba, C.L.Kauffman, J.W.Burnett, L.Aurelian // Acta Dermato-Venereologica.–1999. – Vol. 79. – P.247-248.
14. Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction / H. Kimura, M.Shibata, Y.Kuzushima, T. Morishima // Med. Microbiol. Immunol. – 2006. – Vol. 179. – P. 177–184.
15. Herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme-a clinical therapeutic dilemma / J. Kats, A.Livneh, J.Shemer, Y.Danon // Pediatr-Dent.. – 1999. – Vol. 21. – No 6. – P.359-362.
16. Kokuba H. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced EM: IFN- γ is expressed in HAEM lesions and TNF- α in drug-induced EM lesions / H. Kokuba, L.Aurelian, J.W. Burnett // J. Invest. Dermatol. –1999. – Vol.113. – P.808-815.
17. Longitudinal study of a patient with herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme / H. Kokuba, S.Imafuku, J.Burnett, L.Aurelian // Dermatology. –1999. – Vol. 198. – No.3. – P.233-242.

**ПОРІВНЯЛЬНЕ
ГІСТОЛОГІЧНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕРПЕС-
АСОЦІЙОВАНОЇ
І ІДІОПАТИЧНОЇ
МНОГОМОРФНОЇ
ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ**

**Маєров Г.І.¹,
Запольський М.Е.²,
Большаков Л.Л.²**

*ДУ „Інститут дерматології
та венерології НАМН України”*

*Одеський обласний шкірно-
венерологічний диспансер²*

Резюме. Проведено гістологічне дослідження елементів висипу в динаміці у 23 пацієнтів з багатоморфною ексудативною еритемою (МЕЕ): у 11 - з ідіопатичною формою (ІМЕЕ) і у 12 - з герпес-асоційованою формою (ГАМЕЕ). У всіх пацієнтів незалежно від форми захворювання мало місце руйнування структурних компонентів базальної мембрани, цитоліз в шипуватого шару епідермісу з утворенням субепідермальних і внутріепідермальних пупирів. У хворих ІМЕЕ спостерігається руйнування міжклітинних контактів, розрив зв'язків між окремими клітинними структурами без акантолізу. При ГАМЕЕ має місце ексудативне запалення з ураженням дермо-епідермального з'єднання, що характерно для цитотоксичних ефектів аутоантитіл та імунних комплексів.

Ключові слова: вірус простого герпесу, герпес-асоційована багатоморфна ексудативна еритема, патологія, гістологія.

**A COMPARATIVE
HISTOLOGICAL
STUDY OF HERPES-
ASSOCIATED ERYTHEMA
MULTIFORME AND
IDIOPATHIC ERYTHEMA
MULTIFORME**

**Mavrov G.I.¹,
Zapolskiy M.E.²,
Bolshakov L.L.²**

*SE “The Institute of Dermatology and
Venereology of NAMS of Ukraine»¹*

*Odessa Skin and Venereal
Diseases Department²*

Abstract. A histological study of the lesions in the dynamics in 23 patients with erythema multiforme (EM): in 11 patients - with the idiopathic form (IEM) and in 12 patients - with Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM). In all patients, regardless of the form of the disease, some destruction of the basement membrane, cytolysis of epidermal thorny layer, and the formation of subepidermal or intraepidermal bullae have been found. In patients with IEM the destruction of cell-to-cell contacts, breaking the link between the cells without acantholysis was observed. In patients with HAEM a pronounced exudative inflammation was observed with lesions of the dermo-epidermal junction, which is typical for the cytotoxic effects of autoantibodies and immune complexes.

Key words: Herpes simplex virus, herpes-associated erythema multiforme, pathology, histology.

КОМПЛЕКСНАЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ НЕВУСОВ

Д. В. Прохоров

ГУ «Крымский государственный медицинский университет,
имени С. И. Георгиевского»

Резюме. Развитие молекулярной биологии и генетики способствовало более глубокому пониманию механизмов малигнизации клетки и возникновения неоплазий. Механизмы малигнизации диспластических невусов (ДН) до сих пор недостаточно ясны, что определяет необходимость исследования молекулярно - генетических механизмов трансформации доброкачественных невусов. Цель исследования – изучить особенности экспрессии белков-регуляторов апоптоза (p53 и Bcl-2) и пролиферации (Ki-67) в ДН, оценить их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками. Результаты проведенного нами иммуногистохимического (ИГХ) исследования показали, что рост степени дисплазии ДН сопровождается увеличением количества атипических меланоцитов экспрессирующих bcl-2 и p53. Пролиферативная активность меланоцитов (уровень Ki-67) также прямо пропорционально увеличивается в зависимости от степени дисплазии ДН. Одновременное определение гистологической степени дисплазии ДН и ИГХ исследование (bcl-2, p53, Ki-67) позволит повысить диагностику, дифференциальную диагностику ДН, а также послужит дополнительным критерием прогноза и дальнейшей тактики у пациентов с ДН.

Ключевые слова: диспластический невус, степень дисплазии, иммуногистохимическое исследование.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие молекулярной биологии и генетики способствовало более глубокому пониманию механизмов малигнизации клетки и возникновения неоплазий [1, 2]. В последние годы достигнут значительный прогресс в идентификации генов, нарушения которых приводят к развитию новообразований. Важную роль в возникновении и дальнейшем росте опухолей играют нарушения контроля клеточного цикла, регуляции процессов апоптоза и активация путей внутриклеточной передачи митогенного сигнала [4,8,18]. Белок p53 имеет

молекулярную массу 53 кДа состоит из 392 аминокислот. Основная его функция осуществляется в ядре, однако, он быстро подвергается деградации в протеосомах, поэтому в клетках большинства нормальных тканей уровень p53 чрезвычайно низок и практически находится на уровне детекции [4,10,19]. Высокая экспрессия p53 выявляется практически во всех типах опухолей различной локализации и, как правило, ассоциирована с плохим прогнозом, поскольку в этом случае белок p53 имеет «мутантную» конформацию и не способен к выполнению функций опухолевого супрессора [6,20].

BC1-2 (белок из семейства регуляторов апоптоза BC1-2) обладает сильным анти-апоптотическим действием, поскольку обладает способностью связывать по крайней мере пять других белков этого рода, которые выполняют проапоптотические функции. Запуск этого механизма приводит к нарушению формирования митохондриальных пор и блокирует выход из митохондрий цитохрома С и АРАF-1, которые активируют каспазу-9 и запускают процессы собственно апоптоза [5,13,15,17]. Такая активность BC1-2 приводит к выживанию опухолевых клеток при применении противоопухолевых препаратов, действие которых направлено на активацию апоптоза [20], а также других условий, обуславливающих такие процессы (оксидативный стресс, вирусные инфекции, активация p53 и др.) [9].

Белок Ki-67 является маркером клеточной пролиферации и присутствует в клетках в поздней G1, S, G2 и M фазах, но не в клетках в состоянии покоя (G0 фаза и ранняя G1). Известно, что количество клеток, которые экспрессируют ядерный белок Ki-67, достоверно отображает пролиферативную активность опухоли, а индекс пролиферации – один из важных показателей при верификации клинического прогноза новообразования различных локализаций [12,14,16,21].

Несмотря на имеющиеся научные данные в литературе, механизмы малигнизации диспластических невусов (ДН) до сих пор недостаточно ясны, что определяет необходимость исследования молекулярно - генетических механизмов трансформации доброкачественных невусов.

Цель исследования – изучить особенности экспрессии белков-регуляторов апоптоза (p53 и Bcl-2) и пролиферации (Ki-67) в ДН, оценить их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании был проведен анализ гистологического материала, взятого у больных с диагнозами диспластический невус (n=62).

Фрагменты кожи размерами 1,0 см x 1,0 см x 0,5 см фиксировали в нейтральном забуференном формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин согласно стандартной методике [7]. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. С целью обзорной окраски, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование кожи проводили по стандартизированной методике [11] с использованием серийных парафиновых срезов, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами (MкАТ) на автостейнере DAKO. В иммуногистохимической оценке экспрессии mtp53 использовали мышинные MкАТ к p53, клон DO-7, IgG2b (M7001 «DakoCytomation») в разведении 1:100 при времени экспозиции 60 мин. Критерием положительной реакции считалась окраска 10% и более ядер опухолевых клеток. Bcl-2 выявляли с помощью MкАТ к Bcl-2, клон Bcl-2/124 (M0887«DakoCytomation»), в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10% опухолевых клеток. Ki-67 – маркер пролиферации, Clone MIB-1 (F7268 «DakoCytomation»), который экспрессируется в ядрах митотически активных клеток. Идентификация реакций проводилась с помощью системы визуализации EnVision™ FLEX+ и дополнительной окраски гематоксилином Майера для воспроизведения структурной организации ткани. Оценку уровня внутриядерной экспрессии p53 и Ki-67, мембранной экспрессии Bcl-2 проводили с учетом интенсивности окраски и распределения в опухолевой ткани в процентном эквиваленте на 100 клеток в 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа (увеличение x40) гистологических срезов. В случае, где процент позитивных не превышал 20%, реакция расценивается как слабая. Если процент позитивных кле-

ток был больше 20%, реакция считается выраженной.

Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе «Olympus CX-41».

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ООО «Альфа», г.Донецк. При анализе проверки распределения на нормальность использовали Хи-квадрат и критерий W Шапиро-Уилка, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Для множественного сравнения непараметрических данных использовали ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Дана [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании микропрепаратов с установленным диагнозом диспластический невус определялась лентигиозная меланоцитарная дисплазия с различной степенью выраженности. В 31 случае отмечалась слабовыраженная дисплазия (ДН 1 степени дисплазии), проявляющаяся пролиферацией меланоцитов, которые располагались в виде цепочки в базальном слое эпидермиса, в акантотических тяжах в виде «гнезд» и в наружных слоях эпидермиса волосяных фолликулов. Атипичные меланоциты были увеличены в размерах с крупными и гиперхромными ядрами. Во всех случаях «гнезда» меланоцитов и основания эпидермальных гребней были окружены прослойками коллагена и пигмента меланина. По краю пораженного участка определялась умеренная лимфоцитарная инфильтрация (рис.1).

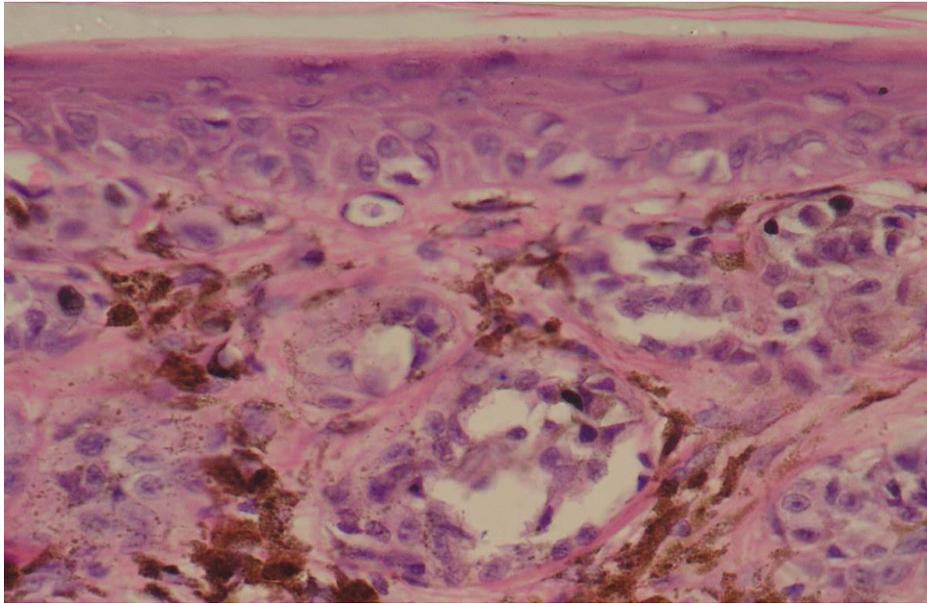


Рис.1. Диспластический невус с дисплазией 1 степени. Гнезда меланоцитов в эпидермо-дермальном соединении. Окраска гематоксилин и эозин. 40^x.

При второй степени дисплазии (n=18) отмечались более выраженная атипия и пролиферация меланоцитов, образующих неравномерные гнезда на верхушке удлиненных акантотических тяжей (рис.2).

В 13 случаях диагностировали 3-ю сте-

пень дисплазии при которой была отмечена наиболее существенная атипия меланоцитов с выраженным ядерным полиморфизмом. При этом «гнезда» имели тенденцию к слиянию, занимая акантотические тяжи и нижние отделы эпидермо-дермального соединения (рис.3).

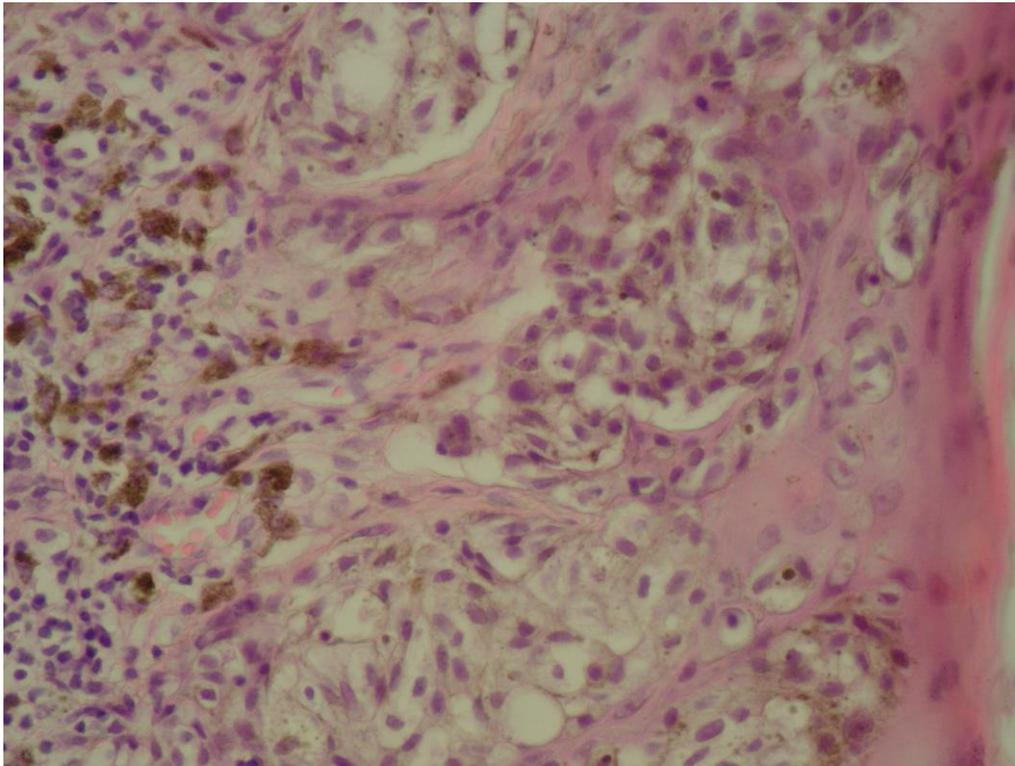


Рис.2. Диспластический невус с дисплазией 2 степени. Клеточный полиморфизм меланоцитов. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилин и эозин. 40^х.

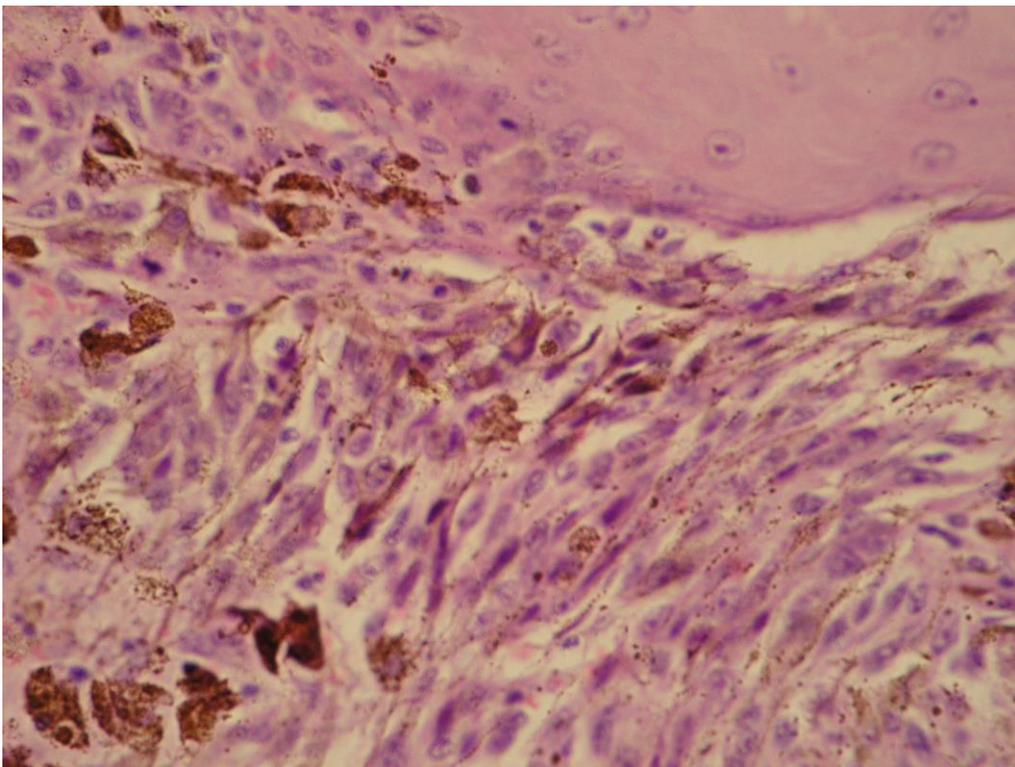


Рис.3. Диспластический невус с дисплазией 3 степени. Клеточный полиморфизм меланоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. 40^х

Результаты проведенного нами ИГХ исследования при прогрессировании клеточной атипии ДН представлены в табл.1. Установлено, что при усилении степени дис-

пластических проявлений увеличивается количество атипических меланоцитов, экспрессирующих p53, bcl-2 и Ki-67.

Таблица 1

Уровень экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации при диспластических невусах в зависимости от степени дисплазии

Группы исследования	p53 (%)	bcl-2 (%)	Ki-67
ДН 1 степени дисплазии (n=31)	11,6±0,7*	9,4 ±0,4*	1,1 ±0,6*
ДН 2 степени дисплазии (n=18)	21,7±0,4*	10,2±0,7*	4,87±0,8*
ДН 3 степени дисплазии (n=13)	37,3±0,8*	23,4±0,7%*	7,63±2,7*

Примечание: * - достоверность различия между показателями $p < 0,001$.

Наименьший уровень апоптотического белка p53 в ядрах меланоцитов наблюдался при ДН 1 степени и составил 11,6±0,7%. Наи-

больший – при ДН 3 степени - 37,3±0,8%. При этом достоверность различий между группами статистически значимая ($P < 0,001$) (рис. 4).

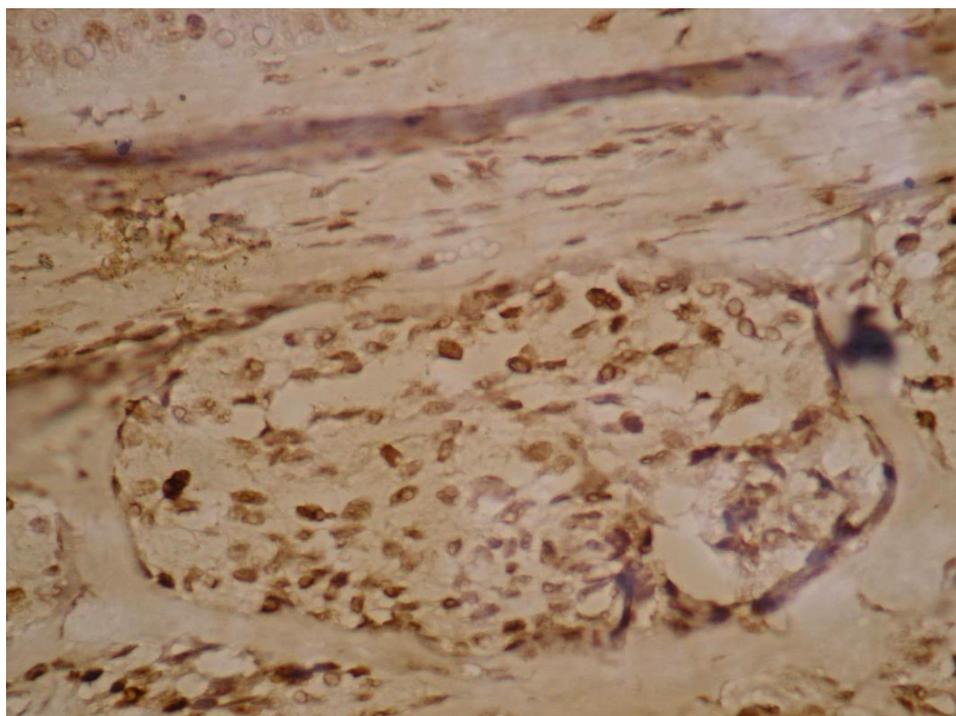


Рис.4. Диспластический невус с дисплазией 3 степени. Экспрессия P53. ИГХИ. 40x

Цитоплазматическая и мембранная экспрессия bcl-2 также усиливалась в зависимости от степени дисплазии меланоцитов. При 1 степени позитивная реакция отмечалась, в основном в гнездах меланоцитов и имела слабую интенсивность окраски, уровень экспрессии Bcl-2 составил 9,4 ±0,4 %. При ДН 2 сте-

пени экспрессия определялась также в гнездах меланоцитов с более интенсивной окраской и составила 10,2±0,7%. Наиболее выраженная позитивная реакция к bcl-2 обнаруживалась в 23,4±0,7% среди меланоцитов ДН 3 степени, которая локализовалась диффузно рассеянно в патологическом очаге (рис.5).

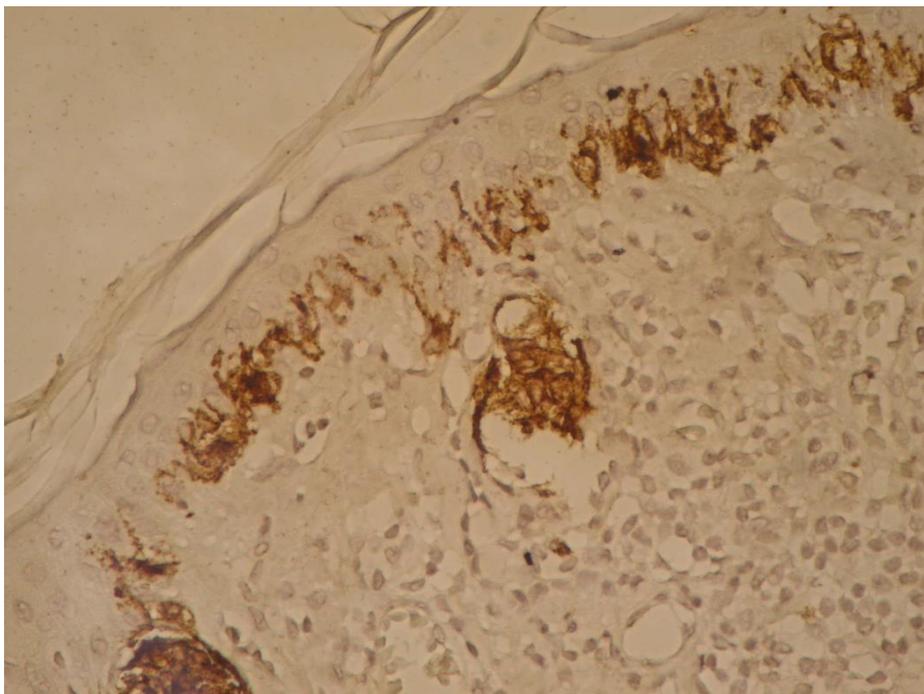


Рис.5. Диспластический невус с дисплазией 3 степени. Экспрессия bcl 2. ИГХИ. 10^x

Пролиферативная активность меланоцитов также увеличивалась в зависимости от степени диспластического невуса. При ДН 1 степени пролиферативная активность меланоцитов раченивалась как очень слабая, так

как экспрессия внутриядерного белка Ki-67 обнаруживалась только в единичных клетках ($1,1 \pm 0,6\%$), $4,87 \pm 0,8\%$ при 2 степени и $7,63 \pm 2,7\%$ при 3 степени (рис.6).

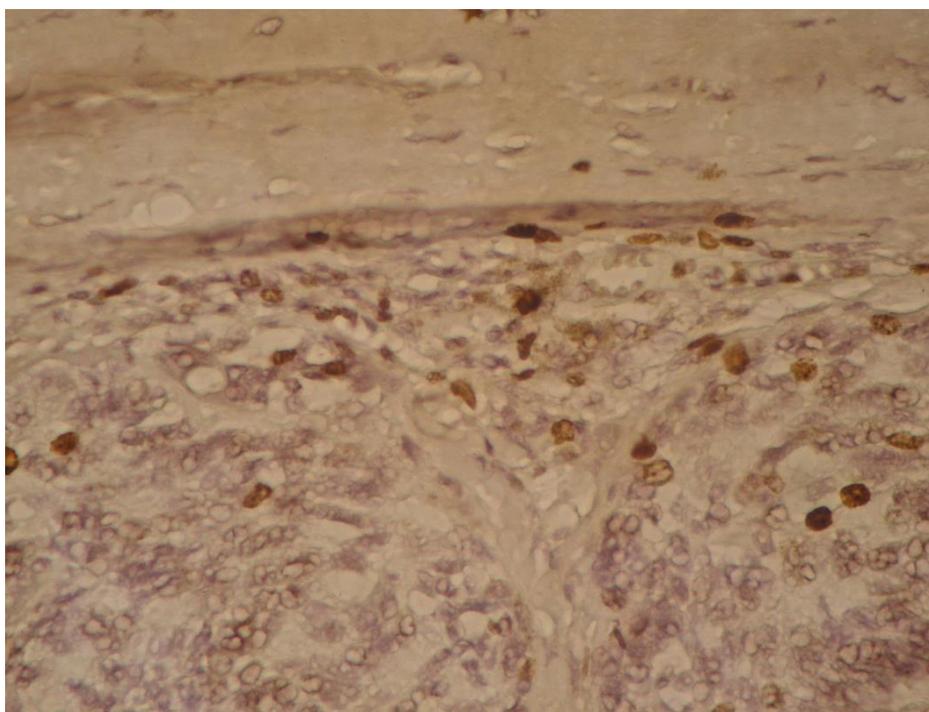


Рис.6. Диспластический невус с дисплазией 3 степени. Экспрессия Ki67. ИГХИ. 40^x

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного нами ИГХ исследования показали, что рост степени дисплазии ДН сопровождается увеличением количества атипических меланоцитов экспрессирующих bcl-2 и p53.

2. Пролиферативная активность меланоцитов (уровень Ki-67) также прямо пропор-

ционально увеличивается в зависимости от степени дисплазии ДН.

3. Одновременное определение гистологической степени дисплазии ДН и их ИГХ исследование (bcl-2, p53, Ki-67) позволит повысить диагностику, дифференциальную диагностику ДН, а также послужит дополнительным критерием прогноза и дальнейшей тактики у пациентов с ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запрограммированная клеточная гибель кератиноцитов и ее роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи. / В.И. Прохоренко, Т.Г. Рукша, Л.Л. Петрова, А.Б. Салмина // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2005. – № 4. – С. 4-7.

2. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. – В кн.: *Канцерогенез* / Под ред. Д. Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 125-158.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 319с.

4. Морозов В.А. Генная терапия на основе вирусных векторов. – В кн.: *Канцерогенез* / Под ред. Д. Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 539-557.

5. Мэтт Р. *Геном.* – М.: Эксмо, 2008. – 314 с

6. Пожариский К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожариский, Е.Е. Леенман // *Архив патологии.* – 2000. – Вып. 5. – С. 3-11.

7. Сапожников А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. / А.Г. Сапожников, А.Е. Дорошевич. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.

8. Сафроненкова И. А. Особенности и прогностическое значение экспрессии онкобелков p53, bcl-2 и антигенов CD95, IPO38 у больных злокачественными эпителиальными опухолями кожи век / И. А. Сафроненкова, В. А. Елагина // *Буковинський медичний вістник.* – 2012. – Том. 16. – № 3, ч. 1. – С. 230-233.

9. Abnormal p53 expression, proliferation markers & DNA ploidy in endometrial carcinoma: role in cancerogenesis, clinicopathological implications / A. Ayhan, S. Tuncer, S. Ruacan et al. // *Endometrial Cancer* – 2000. – Vol. 10. – P. 65-71.

10. Accumulation p53 in a mutant cell line defective in the ubiquitin pathway / D.R. Chowdary, J.J. Dermody, K.K. Jha et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1997-2003.

11. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry* / D.J. Dabbs. – London: Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.

12. Incidence Estimate of Nonmelanoma skin cancer in the United States / H. W. Rogers, M. A. Weinstock, A. R. Harris et al. // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. – P. 283-287.

13. Isobe M. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13 / M. Isobe, B.S. Emmanuel, D. Givol // *Nature.* – 1986. – Vol. 320. – P. 84-85

14. Ki-67 predicts progression in early CIN: Validation of a multivariate progression-risk model / A. J. Kruse, J. P. Baak, E. A. Janssen et al. // *Cellular Oncol.* – 2004. – Vol. 26. – P. 13-20.

15. Laffargue F. The prognostic factors in endometrial cancers / F. Laffargue, J. Sobierajski, P. L. Giacalone. – In: *11 Int. Meeting Gynaecological Oncology*, 1999. – P. 15-18.

16. Low-and high-risk CIN1 and 2 lesions: prospective predictive value of grade, HPV, and Ki-67 immuno-quantative variables / A. J. Kruse, J. P. Baak, E. A. Janssen. et al. // J. Pathol. – 2003. – Vol. 199. – P. 462-470.

17. Maltzman W UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells / W. Maltzman, L. Czyzyk // Mol Cell Biol. – 1984. – Vol. 4. – P. 1689-1694.

18. Molecular biomarkers and site of first recurrence / O. U. Ataman, S. M. Bentzen, G. D. Willson et al. // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P. 3734-2741.

19. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage / M. B. Kastan, O. Onyekwere, D. Sidransky et al. // Cancer Res. – 1991. – Vol. 51. – P. 6304-6307.

20. p53 overexpression and mutation in endometrial carcinoma: inverted relation with estrogen and progesterone receptor status / K. Niva, T. Murase, S. Morishita et al. // Cancer Detect. Prev. – 1999. – Vol. 23. – P. 147-154.

21. p16 (INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types / S. N. Agoff, P. Lin, J. Morihara et al. // Mod. Pathol. – 2003. – Vol. 16. – P. 665 – 673.

**КОМПЛЕКСНА
ІМУНОГІСТОХІМІЧНА
ДІАГНОСТИКА
ДИСПЛАСТИЧНИХ
НЕВУСІВ**

Прохоров Д. В.

*ДУ «Кримський державний медичний
університет, імені С.І. Георгієвського»*

Резюме. *Розвиток молекулярної біології і генетики сприяв більш глибокому розумінню механізмів малігнізації клітини і виникнення неоплазій. Механізми малігнізації диспластичних невусів (ДН) досі недостатньо ясні, що визначає необхідність дослідження молекулярно - генетичних механізмів трансформації доброякісних невусів. Мета дослідження - вивчити особливості експресії білків-регуляторів апоптозу (p53 і Bcl-2) та проліферації (Ki-67) у ДН, оцінити їх взаємозв'язок з клініко-морфологічними характеристиками. Результати проведеного нами імуногістохімічного (ІГХ) дослідження показали, що зростання ступеня дисплазії ДН супроводжується збільшенням кількості атипичних меланоцитів які експресують Bcl-2 і p53.*

**COMPREHENSIVE
IMMUNOHISTOCHEMICAL
DIAGNOSIS OF
DYSPLASTIC NEVI**

Prokhorov D. V.

*Crimean State Medical University
named after S. I. Georgievsky*

Abstract. *The development of molecular biology and genetics contributed to a better understanding of the mechanisms of malignant cells and the occurrence of neoplasia. The mechanisms of malignant transformation of dysplastic nevi (DN) is still not clear what determines the need for the study of molecular - genetic mechanisms of transformation of benign nevi. The purpose of the study - to examine expression patterns of protein regulators of apoptosis (p53 and Bcl-2) and proliferation (Ki-67) in the NAM, to assess their correlation with clinical and morphological characteristics. The results of our immunohistochemical (IHC) studies have shown that the increase in the degree of dysplasia NAM accompanied by an increase of atypical melanocytes expressing bcl-2 and p53. The proliferative activity of melanocytes*

Проліферативна активність меланоцитів (рівень Ki-67) також прямо пропорційно збільшується залежно від ступеня дисплазії ДН. Одночасне визначення гістологічного ступеня дисплазії ДН і ІГХ дослідження (BCL-2, p53, Ki-67) дозволить підвищити діагностику, диференційну діагностику ДН, а також послужить додатковим критерієм прогнозу і подальшої тактики у пацієнтів з ДН.

(the level of Ki-67) is also directly proportional to increases depending on the degree of MD. Simultaneous determination of histologic grade dysplasia and NAM and IHC study (bcl-2, p53, Ki-67) will improve the diagnosis, differential diagnosis of MD, and also serve as an additional criterion for prognosis and further management of patients with DN.

Ключові слова: диспластичний невус, ступінь дисплазії, імуногістохімічне дослідження.

Key words: dysplastic nevi, the degree of dysplasia, an immunohistochemical study.

Новости медицины

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ОРГАНИЗМ УКРЕПЛЯЕТ ЗАЩИТУ ОТ ГРИППА НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕЙ ЖИЗНИ

Естественная реакция организма на пандемический вирус гриппа — идеальная модель, подходящая для создания универсальной вакцины от гриппа. Как отмечает Live Science, ученые специально исследовали изменения в иммунной системе, вызванные постоянными контактами с вирусами гриппа. Анализу подверглись образцы крови 40 человек 35-70 лет.

Люди, сталкивавшиеся с двумя штаммами пандемических вирусов (H2N2 — в 1957 году и H1N1 — в 1977 году), имели повышенные уровни иммунных белков — нейтрализующих антител широкого спектра. Эти антитела атакуют часть вируса, называемую «стволом». Она лишь немного отличается в зависимости от штамма. А вот «голова» вируса меняется часто. Если найти способ увеличить концентрацию данных антител, получится новая вакцина от гриппа.

Однако в норме такие антитела не вырабатываются в больших количествах при контакте с сезонным гриппом. Тело понимает, что сейчас важно производить антитела, атакующие «голову» вируса.

И только если вирус сильно отличается от предыдущих по строению «головы» (это происходит с пандемическими штаммами), организм начинает повышать концентрацию нейтрализующих антител широкого спектра, работающих против «ствола». Цель — создать с помощью вакцины условия, схожие с теми, что складываются при пандемическом гриппе.

Самая высокая концентрация нейтрализующих антител была у людей, столкнувшихся более чем с одной пандемией. Если человек контактировал и с H2N2, и с H1N1, то показатели оказывались выше в 3,8 раза по сравнению с человеком, болевшим только H1N1.

При этом уровень антител, нацеленных на «голову» вируса, со временем вырастал — несмотря на то, что контакт с пандемическим вирусом был только один раз. Из этого ученые сделали вывод, что иммунитет к таким штаммам гриппа остается активным долго. А по факту, организм постоянно усиливает защиту в отношении штаммов, с которыми человек встречался.

Источник: podrobnosti.ua

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛУГНЕЗДНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК *TREPONEMA PALLIDUM* У БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

О.А. Сокол¹, А.П. Белозоров¹, Е.И. Милютин¹, Т.В. Частий¹,
О.А. Демедецкая¹, Г.И. Мавров¹, С.В. Унучко¹, Т.В. Губенко¹,
Г.М. Бондаренко¹, Г.А. Дунаева², Э.Л. Баркалова³,
И.В. Свистунов³, В.Г. Радионов⁴, А.В. Шатилов⁴

ГУ „Институт дерматологи и венерологии НАМН Украины”

Харьковская медицинская академия последипломного образования²

Донецкий кожно-венерологический диспансер³

Луганский государственный медицинский университет⁴

Резюме. Цель работы - апробация полугнездной тест-системы для выявления ДНК *Treponema pallidum* в клинических образцах. Методом полимеразной цепной реакции исследованы 86 клинических образцов крови, плазмы крови, соскобов, спинномозговой жидкости, полученные у 65 больных сифилисом. Изучена возможность выявления ДНК *Treponema pallidum* у больных сифилисом с помощью полугнездной ПЦР с высокоспецифичными праймерами к участкам гена ДНК-полимеразы *I polA*. Показано, что разработанный метод характеризуется высокой чувствительностью. ДНК *Treponema pallidum* была выявлена в 66,7% образцов периферической крови, а также в 100% образцов соскобов из первичного аффекта при первичном сифилисе и в 50% образцов плазмы крови при вторичном сифилисе.

Ключевые слова: полимеразная цепная реакция, *Treponema pallidum*, кровь, спинномозговая жидкость

ВВЕДЕНИЕ

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) начали применять для выявления ДНК *Treponema pallidum* у больных сифилисом с начала 90-х годов прошлого столетия, к настоящему времени накоплен определенный опыт ее использования. Выпускаются стандартизированные ПЦР-системы для определения ДНК *Treponema pallidum* с детекцией продуктов реакции по конечной точке или в реальном времени. Классический вариант ПЦР с детекцией ампликонов электрофорезом в геле агарозы позволяет выявить 10-50 копий ДНК *Treponema pallidum* в исследуемом образце [1]; по данным ряда других авто-

ров чувствительность для разных систем может быть значительно ниже - от 100 до 1000 копий ДНК в образце [2,4]. Вариант ПЦР в реальном времени характеризуется более высокой чувствительностью, метод Taqman может выявлять порядка 10 копий в образце. Liu H. и др. [9] увеличили чувствительность ПЦР-определения ДНК *Treponema pallidum* до 1-2 копий ДНК в образце за счет использования меченных флуорохромом праймеров с детекцией ампликонов на флуориметре ABI 310 Prism Genetic Analyser. Наиболее высокие показатели чувствительности были получены для обратнo-транскрипционной ПЦР - 10⁻³ организмов в образце для исследования [9], однако эти показатели не удает-

ся получить при исследовании клинических образцов, по-видимому, в связи с быстрым разрушением РНК.

Одним из наиболее чувствительных и сравнительно простых вариантов ПЦР является гнездовая (вложенная) ПЦР, которая включает дополнительный тур амплификации с внутренними праймерами, комплементарными фрагментам ампликона, образующегося в первом туре. Использование дополнительного тура позволяет стабильно получать чувствительность исследования на уровне одиночных копий ДНК в исследуемом образце.

Литературные данные о применении гнездовой ПЦР для выявления ДНК *Treponema pallidum* в клинических образцах, полученных у больных сифилисом сравнительно немногочисленны. Одна из первых работ с использованием этого метода принадлежит Noordhoek G.Т. и др., обнаруживших с помощью гнездовой ПЦР ДНК *Treponema pallidum* в спинномозговой жидкости у 24% больных нейросифилисом [6]. У некоторых больных ДНК *Treponema pallidum* обнаруживали в спинномозговой жидкости через несколько лет после терапии антибиотиками.

О важности диагностического применения гнездовой ПЦР свидетельствует работа Talha E. и др. [7], обнаруживших ДНК *Treponema pallidum* в 5,7% образцов, полученных у больных серонегативным сифилисом, часто наблюдаемом у ВИЧ-инфицированных.

Выявление ДНК *Treponema pallidum* с помощью гнездовой и обратнотранскрипционной ПЦР на представительной группе из 292 больных различными формами сифилиса было проведено Родионовой Е.Н. и др. [1]. Аналитическая чувствительность разработанной методики составила 400 копий ДНК *Treponema pallidum* в мл (1-2 копии в исследуемом образце).

Приведенные данные литературы свидетельствуют о перспективности применения гнездового варианта ПЦР для выявления ДНК *Treponema pallidum* у больных сифилисом. Учитывая необходимость оптимизации многих элементов этого высокочувствительного метода в ГУ «Институт дерматологии и вен-

нерологии НАМН» была разработана полугнездовая тест-система для выявления ДНК *Treponema pallidum* в клинических образцах. В тест-системе использованы высоко специфичные для ДНК *Treponema pallidum* праймеры к участку гена ДНК-полимеразы I *polA*, предложенные Liu H. и др. [9].

В настоящем сообщении приводятся результаты апробации разработанной тест-системы на клиническом материале, полученном у больных различными формами сифилиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 86 клинических образцов крови, плазмы крови, соскобов, спинномозговой жидкости, полученные у 65 больных сифилисом до начала этиотропной терапии. Из них 4 больных с первичным сифилисом, 4 – с вторичным сифилисом, 1 – с третичным сифилисом, 6 – с ранним скрытым сифилисом, 14 – с поздним скрытым сифилисом, 33 – с нейросифилисом, 3 – со скрытым сифилисом с неустановленным сроком заражения. Клинические образцы исследовали сразу или хранили при температуре –20°C до исследования. Выделение ДНК *Treponema pallidum* из клинических образцов проводили гуанидиновым методом [3,10].

Для амплификации использовали 2 пары праймеров к фрагменту гена ДНК-полимеразы I *polA*, предложенные Liu H. и др. [9]: прямой праймер F1 TGCGCGTGTGCGAATGGTGTGGTC (1759 – 1783 нп); обратный праймер R1 CACAGTGCTCAAAAACGCCTGCACG (2111 – 2135 нп); прямой праймер F2, CGTCTGGTCGATGTGCAAATGAGTG (1539 – 1563 нп); обратный праймер R2 TGCACATGTACACTGAGTTGACTCGG (1908 – 1933 нп). Использовались сочетания праймеров: F1-R1, F2-R2, F1-R2, F2-R1.

Амплификация проводилась в 25 мкл реакционной смеси с 0,5 ед Taq-полимеразы (Сибэнзим). Первый тур амплификации проводили с использованием горячего старта. Температурный режим амплификации пер-

вого тура: начальный этап 95°C 2 мин, 65°C 40 сек, 72°C 40 сек, следующие 40 циклов при 95°C 25 сек, 65°C 25 сек, 72°C 40 сек, заключительная инкубация при 72°C в течение 4 мин. Температурный режим амплификации второго тура: начальный этап 95°C 2 мин, 65°C 40 сек, 72°C 40 сек, следующие 40 циклов при 95°C 25 сек, 65°C 25 сек, 72°C 40 сек, заключительная инкубация при 72°C в течение 4 мин. Детекция ампликона проводилась электрофорезом в 1,8%-ном геле агарозы с бромистым этидием.

В качестве положительного контроля использовали ДНК *Treponema pallidum* штамм Никольса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В методе Liu H. и др. праймеры использовались для амплификации двух частично перекрывающихся фрагментов гена ДНК-полимеразы *I polA* [9]. В настоящем исследовании эти же праймеры применили для нескольких схем полугнездной амплификации (рис. 1), были выделены диагностический и контрольные (верифицирующие) варианты исследования. Последние были необходимы для исключения ложноположительных результатов, связанных с контаминацией.

В диагностическом исследовании в первом туре праймерами F2-R2 амплифицировали фрагмент ДНК размером 395 нп, во втором туре амплификации использовали пару праймеров F1-R2, при этом образовывался ампликон размером 175 нп. Несмотря на сравнительно небольшие размеры ампликона второго тура амплификации, он был хорошо различим при электрофорезе в агарозе (рис. 2). В образцах, содержащих значительное количество ДНК, можно было видеть два ампликона, соответствующие первому и второму турам амплификации.

Для контрольного (верифицирующего) варианта ПЦР в первом туре использовали пару праймеров F2-R1 (ампликон размером 597 нп), а во втором туре праймеры F1-R1 (ампликон размером 377 нп).

Использован еще один вариант полугнездной ПЦР-системы, в первом туре которого используются праймеры F1-R1 (ампликон размером 377 нп), во втором туре используются праймеры F1-R2 (ампликон размером 175 нп). Однако этот вариант постановки часто давал отрицательные результаты. Возможно, это было связано с тем, что пара праймеров F1-R1 характеризуется меньшей эффективностью амплификации, чем праймеры F2-R2 [1,9].

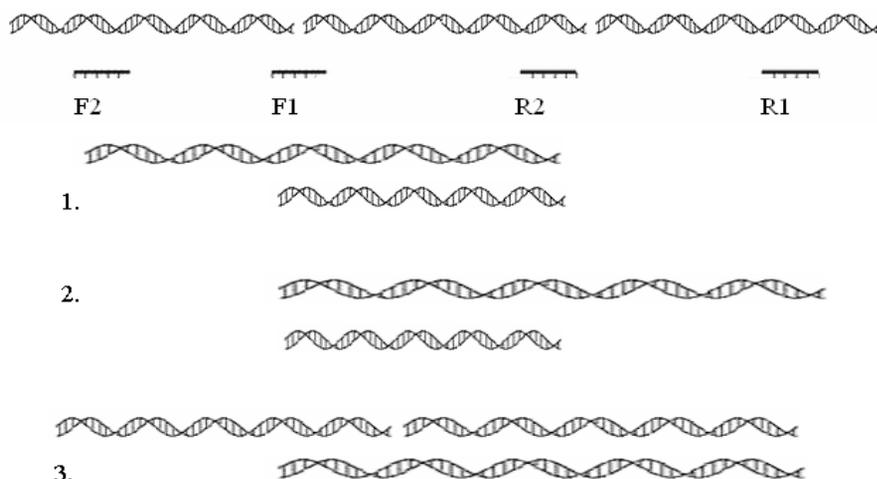


Рисунок 1 – Схема вариантов амплификации фрагмента гена ДНК-полимеразы *I polA*. 1 – диагностический вариант, праймеры первого тура F2-R2, второго тура – F1-R2. 2 – альтернативный вариант ПЦР, праймеры первого тура F1-R1, второго тура – F1-R2. 3 – верифицирующий вариант, праймеры первого тура F2-R1, второго тура – F1-R1.

На рисунке 2 приводится пример электрофореграммы диагностической ПЦР с использованием системы праймеров F2-R2 и F1-R2.



Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов амплификации участка гена ДНК-полимеразы *I proA T.pallidum* в образцах спинномозговой жидкости больных нейросифилисом.

Примечание: трек 1 - отрицательный контроль; трек 2 - отрицательный образец спинномозговой жидкости; трек 3 - отрицательный образец спинномозговой жидкости; трек 4 – положительный образец спинномозговой жидкости; трек 5 – положительный образец спинномозговой жидкости; трек 6 - отрицательный образец спинномозговой жидкости; трек 7 – положительный контрольный образец (штамм Никольса); трек 8 - положительный контрольный образец (штамм Никольса).

Результаты применения разработанного метода приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты полимеразной цепной реакции
в зависимости от стадии сифилиса и типа клинического образца**

Стадия сифилиса	Количество клинических образцов, положительных по <i>proA</i> , по отношению к общему количеству полученных образцов			
	кровь	плазма	соскобы	спинномозговая жидкость
Первичный сифилис	2/3 (66,7%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	-
Вторичный сифилис	1/3 (33,3%)	1/2 (50,0%)	-	-
Ранний скрытый сифилис	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)	-	1/2 (50,0%)
Поздний скрытый сифилис	0/1 (0%)	1/12 (8,3%)	-	1/5 (20,0%)
Третичный сифилис	-	0/1 (0%)	-	-
Нейросифилис	0/4 (0%)	2/5 (40,0%)	-	5/31 (16,1%)
Скрытый сифилис с неустановленным сроком заражения	1/3 (33,3%)	-	-	0/3 (0%)
В общем	4/15 (26,7%)	5/28 (17,9%)	2/2 (100%)	7/41 (17,1%)

Несмотря на сравнительно небольшое количество обследованных больных в отдельных группах полученные результаты позволяют дать предварительную оценку разработанного метода.

В целом ДНК *Treponema pallidum* была обнаружена в 18 из 86, или в 20,9% образцов. Чаще всего положительные результаты отмечались при первичном сифилисе, составляя 66,7% для периферической крови и 100% для соскобов из первичного аффекта. При вторичном сифилисе количество положительных результатов ДНК *Treponema pallidum* составило 33,3% для периферической крови и 50% для плазмы крови. У больных ранним скрытым сифилисом положительные результаты были получены в 16,7% образцах плазмы крови и в 50% образцов спинномозговой жидкости. При позднем скрытом сифилисе ДНК *Treponema pallidum* была обнаружена в 8,3% образцов плазмы и 20% образцов спинномозговой жидкости. При нейросифилисе количество положительных образцов плазмы крови составляло 40%, количество положительных образцов спинномозговой жидкости - 16%. При скрытом сифилисе з неустановленным сроком заражения количество положительных образцов периферической крови составляет 33,3%.

Полученные в настоящем исследовании показатели, в основном, совпадают с данными литературы, отражая общую тенденцию

к снижению вероятности обнаружения ДНК *Treponema pallidum* в клинических образцах с увеличением длительности заболевания. При некоторых формах сифилиса частота определения ДНК была несколько ниже, чем сообщают в литературе. Родионова Е.Н и др. выявляли ДНК *Treponema pallidum* у 70% больных вторичным сифилисом и 16,3 % больных скрытым сифилисом [1]. Особенно высокие показатели были получены Castro R. и др. [8], обнаружившими ДНК *Treponema pallidum* у 71% больных при вторичном и в 34% случаев при латентном сифилисе, однако эти данные не были пока подтверждены другими исследователями.

ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты позволяют считать, что разработанный метод характеризуется высокой чувствительностью и позволяет определять ДНК *Treponema pallidum* в крови и спинномозговой жидкости у достаточно большого числа больных, однако для его более полной характеристики необходимо исследование более представительных групп больных различными формами сифилиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выявление ДНК и РНК *Treponema pallidum* в клиническом материале у пациентов с различными стадиями сифилиса / Е.Н. Родионова, А.Е. Гушин, Г.А. Шипулин [и др.] // Журн. микробиол. – 2003. – № 3. – С. 43-50.
2. Жукова И.Ю. Геномика бледной трепонемы и ПЦР-диагностика сифилиса / И.Ю. Жукова, Р.А. Магазова, Д.А. Чемерис, А.Р. Мавзютов // Биомика. – 2011. – Том 1, № 1. – С. 101-111.
3. Маниатис Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. – М.: Мир, 1984. – 479 с.
4. Применение полимеразной цепной реакции для увеличения достоверности лабораторной диагностики ранних форм сифилиса / А.Е. Гушин, Н.В. Фриго, Л.А. Дударева [и др.] // Клин. Дерматол. Венерол. – 2008. – № 1. – С. 6.
5. Assessment of the kinetics of *Treponema pallidum* dissemination into blood and tissues in experimental syphilis by real-time quantitative PCR / J.C. Salazar, A. Rathi, N.L. Michael [et al.] // Infect. Immun. – 2007. – Vol. 75, No. 6. – P. 2954–2958.
6. Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neurosyphilis patients before and after antibiotic treatment / G.T. Noordhoek, E.C. Wolters, E.J. Marjolijn [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29, No. 9. – P. 1976-1984.
7. Molecular detection of *Treponema pallidum* by PCR in seronegative cases / E. Talha, E. Juhász, S. Kanizsai, K. Nagy // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2009. – Vol. 56, No. 2. – P. 181-189.

8. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Lisbon, Portugal / R. Castro, E. Prieto, M.J. A'guas [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47, No. 8. - P. 2510-2512.

9. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene / H. Liu, B. Rodes, C.Y. Chen, B. Steiner // J. Clin. Microbiol. - 2001. - Vol. 39, No. 5. - P. 1941-1946.

10. Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual / J. Sambrook, D.W. Russell. - New York, USA: Cold Spring Harbor laboratory press, 2001. - 222 pp.

**ВИКОРИСТАННЯ
ГНІЗДНОЇ ПОЛІМЕРАЗНОЇ
РЕАКЦІЇ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ
ДНК ТРЕПОНЕМА
PALLIDUM У ХВОРИХ
НА СИФІЛІС**

**Сокол О.А.¹,
Білозоров О.П.¹,
Мілютіна О.Й.¹,
Частій Т.В.¹,
Демедецька О.А.¹,
Маєров Г.І.¹,
Унучко С.В.¹,
Губенко Т.В.¹,
Бондаренко Г.М.¹,
Дунаєва Г.О.²,
Баркалова Е.Л.³,
Свістунов І.В.³,
Радіонов В.Г.⁴,
Шатілов О.В.⁴**

*ДУ „Інститут дерматології
та венерології НАМН України”¹*

*Харківська медична академія
післядипломної освіти²*

*Донецький шкірно-
венерологічний диспансер³*

*Луганський державний
медичний університет⁴*

Резюме. *Мета роботи - апробація полугніздної тест-системи для виявлення ДНК *Treponema pallidum* в клінічних зразках. Методом полімеразної ланцюгової реакції досліджені 86 клінічних зразків крові, плазми крові, зішкрябів, спинномозкової рідини, які*

**USE OF NESTED-
POLYMERASE
CHAIN REACTION
FOR DETECTION OF
TREPONEMA PALLIDUM
IN PATIENTS WITH
SYPHILIS**

**Sokol O.A.¹,
Belozorov A.P.¹,
Milutina E.I.¹,
Chastii T.V.¹,
Demedetska O.A.¹,
Mavrov G.I.¹,
Unuchko S.V.¹,
Gubenko T.V.¹,
Bondarenko G.M.¹,
Dunaeva G.A.²,
Barkalova E.L.³,
Svistunov I.V.³,
Radionov V.G.⁴,
Shatilov O.V.⁴**

*SE “The Institute of Dermatology and
Venereology of NAMS of Ukraine”¹*

*Kharkov Medical Academy
of Postgraduate Education²*

*Donetsk Skin and Venereal
Diseases Department³*

Lugansk State Medical University⁴

Abstract. *The aim of this study was to investigate the possibility of using nested- polymerase chain reaction for detection of *Treponema pallidum* in patients with syphilis. The new nested-PCR test system for detection of *Treponema pallidum* in clinical samples was*

були отримані від 65 хворих на сифіліс. Вивчено можливість виявлення ДНК *Treponema pallidum* у хворих на сифіліс за допомогою полуніздної ПЛР з високо специфічними праймерами до ділянок гена ДНК-полімерази I рола. Показано, що розроблений метод характеризується високою чутливістю. ДНК *Treponema pallidum* була виявлена в 66,7% зразків периферичної крові, а також в 100% зразків зішкрябів з первинного афекту при первинному сифілісі та в 50% зразків плазми крові при вторинному сифілісі.

Ключові слова: полімеразна ланцюгова реакція, *Treponema pallidum*, кров, спинномозкова рідина

developed. 86 clinical samples of blood, blood plasma, swabs, cerebrospinal fluid obtained from 65 patients with syphilis were studied of using PCR. PCR primers were used based on unique regions of the DNA polymerase I gene polA. The developed method is highly sensitive. DNA of Treponema pallidum was detected in primary syphilis in 66,7% of peripheral blood samples and 100% of the samples of scrapings from the primary lesions, and in 50% of specimens obtained from patients with secondary syphilis.

Key words: polymerase chain reaction, *Treponema pallidum*, blood, cerebrospinal fluid

Новости медицины

АФРИКА ОКАЗАЛАСЬ РОДИНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Родиной туберкулеза является Африка и впервые это заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, появилось около 70 тысяч лет назад, установила международная группа ученых под руководством Себастьяна Ганьо из Университета Базеля.

Выводы исследователей основаны на анализе полных геномов 259 различных изолятов болезнетворной бактерии из разных уголков мира.

Анализ геномов показал, что расхождение различных штаммов произошло гораздо раньше, чем биологи считали до сих пор.

По новым данным, это произошло около 70 тысяч лет назад, когда человечество еще не вышло из Африки.

Такая датировка, помимо прочего, исключает гипотезу о том, что источником туберкулеза были домашние животные — 70 тысяч лет назад ни одно животное еще не было одомашнено.

Сравнение эволюции *M. Tuberculosis* с генетической историей человечества обнаружило некоторые интересные соответствия.

Так, оказалось, что во время неолитической революции увеличение численности населения привело к значительному увеличению разнообразия штаммов *M. tuberculosis*.

До этого бактерии были менее активны, что позволяло им сохраняться в маленьких группах, где смерть всего нескольких носителей могла привести к вымиранию всего паразитического штамма.

Туберкулез является одним из основных инфекционных заболеваний на планете.

Согласно данным ВОЗ, в 2005 году палочкой Коха было инфицировано около трети всего населения Земли. Около трех миллионов людей ежегодно умирает от осложнений, связанных с туберкулезом.

В настоящее время существует несколько устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Среди них есть и такие, на которые не действует ни один из известных антибиотиков.

Источник: *podrobnosti.ua*

ОЦЕНКА ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АНЕСТЕЗИРУЮЩЕМУ СРЕДСТВУ АРТИФРИН С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА КВЧ-ДИЭЛЕКТРОМЕТРИИ

Э.Н. Солошенко¹, А.К. Кондакова¹, В.Г. Колесников²,
Н.В. Хмель², З.М. Шевченко¹, Т.П. Ярмак¹

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»¹

Институт радиофизики и электроники им. А.Я. Усикова НАН Украины²

Резюме. Проведены измерения диэлектрической проницаемости эритроцитов параллельно с измерением скорости оседания эритроцитов в присутствии анестетика нового поколения артифрина. Высокий коэффициент корреляции ($r = 0,917$) полученных данных по двум методикам свидетельствует об информативности применения КВЧ-диэлектрометрии для оценки сенсibilизации к артифрину и о целесообразности ее использования в качестве экспресс-метода диагностики лекарственной болезни.

Ключевые слова: лекарственная болезнь, эритроциты, КВЧ-диэлектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Ввиду сложности патогенеза лекарственной болезни и отсутствия на него единого взгляда, механизмы развития этого заболевания продолжают оставаться предметом активного обсуждения на протяжении нескольких десятилетий. Рассматриваются различные гипотезы патогенеза лекарственной болезни, среди которых выделяется концепция ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», согласно которой, на ос-

новании многолетних клинических наблюдений и экспериментальных исследований это аллергическое заболевание рассматривается не как симптом или синдром, а как вторая болезнь, развивающаяся на фоне любого патологического процесса с вовлечением всех систем организма, при повторном приеме среднетерапевтических доз фармакологических препаратов, что обуславливается не столько самим лекарственным средством, сколько особенностями иммунной системы больного и его конституционально-генетиче-

ской предрасположенностью [10, 11].

Наиболее частыми причинными факторами лекарственной болезни являются антибиотики (33%), сыворотки и вакцины (22,8%), транквилизаторы (13,6%), гормоны (10%), нестероидные противовоспалительные препараты (4,4%), спазмолитические (2,7%) и анестезирующие средства (2,2%) [8]. В последние годы участились сообщения о развитии аллергических реакций на антигистаминные и, особенно, на анестезирующие средства [5]. Если, начиная с 1948 г. и до настоящего времени «золотым стандартом» при местной анестезии в стоматологической практике считался лидокаин - лекарственное средство с сравнительно низким уровнем аллергичности и токсичности, то с 2000 г. за рубежом и в странах СНГ стали чаще использовать анестетик нового поколения - артифрин (Articaine). Между тем, из-за регистрации серьезных аллергических осложнений на артифрин [13], возникла необходимость изучить действие этого препарата на организм на клеточном уровне с привлечением, помимо традиционных тестов, других методов диагностики, в том числе биофизических. Преимущество последних от специфических иммунологических исследований состоит не только в относительной простоте регистрации данных, но и в объективности и скорости получения результатов. Так, известно применение для диагностики лекарственной болезни биофизических экспресс-тестов, основанных на оценке максимума интенсивности сверхслабого свечения сыворотки крови, что к биохимическим критериям, дает дополнительную информацию о возможных нарушениях физико-химических процессов в организме, в том числе об интенсификации окислительной модификации белков сыворотки крови и их конформационных изменениях.

Анализ проведенных к настоящему времени исследований показал, что не только лимфоциты, но и эритроциты являются информативными объектами развития сенсибилизации в организме [4, 12]. Эритроциты при этом претерпевают ряд морфофункцио-

нальных изменений с преобладанием макроформ в популяции периферической крови и с нарушением барьерных функций мембран эритроцитов. Кроме того, эритроциты теряют, присущие им в норме, физико-химические свойства, изменяется концентрационный градиент ионов калия и натрия между плазмой крови и цитоплазмой клетки, а, следовательно, нарушается ионотранспортная функция [4]. Эти клинические и экспериментальные данные послужили основой разработки биофизических тестов экспресс-диагностики лекарственной болезни, в том числе путем определения скорости наступления гемолиза эритроцитов, скорости оседания эритроцитов, а также путем анализа уровня поглощения ультразвука в эритроцитах, предварительно инкубированных с предполагаемым лекарственным аллергеном [1, 6, 7]. В связи с тем, что ни один из существующих методов не позволяет на 100% случаев выявлять лекарственный аллерген, виновный в развитии повышенной чувствительности организма, диагностику принято проводить с помощью нескольких методов. Поэтому на современной этапе по-прежнему остается актуальной проблема разработки новых методов диагностики лекарственной болезни, особенно автоматизированных экспресс-методов, одним из вариантов которых может стать метод КВЧ-диэлектрметрии. Предпосылкой для этого служат данные, согласно которым КВЧ-диэлектрметрия миллиметрового диапазона радиоволн позволяет достаточно информативно характеризовать водную компоненту макромолекулярных белковых комплексов внутри- и внеклеточной системы эритроцитов [2, 3]. Преимущества метода перед другими заключается в том, что с его помощью можно оценивать изменения сети водородных связей клеточной системы, поскольку регистрация этих изменений в присутствии реагентов различной физико-химической природы приходится на область дисперсии диэлектрической проницаемости свободной воды ($f = 10 \div 40$ ГГц).

Исходя из всего вышесказанного, целью настоящей работы стало изучение изменения

диэлектрической проницаемости эритроцитов в присутствии артифрина у больных с острыми проявлениями лекарственной болезни и с лекарственной болезнью в анамнезе *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 45 больных лекарственной болезнью в возрасте от 35 до 50 лет (20 – с острыми ее проявлениями и 25 больных с лекарственной болезнью в анамнезе) и 13 практически здоровых доноров. В качестве объекта исследования использовали эритроциты венозной крови больных и здоровых доноров, предварительно центрифугированные в присутствии 3,8% раствора цитрата натрия (гематокрит 95%), а в качестве лекарственного аллергена - артифрин.

Анализ измерений действительной части комплексной диэлектрической проницаемости (ϵ') проводили с помощью аппаратурно-регистрирующего комплекса, включающего миллиметровую часть (КВЧ-диэлектрометр), волновое звено которой состояло из набора волноводных элементов и измерительной кюветы ($V_{\text{кюветы}} = 9$ мкл). Регистрационную часть комплекса представляли персональный компьютер (ПК) и программное обеспечение (ПО). Точность относительных измерений по ϵ' составила $\Delta = \pm 1$ %; абсолютных - $\pm 3,5$ %.

Параллельно с измерением диэлектрической проницаемости эритроцитов определяли сенсibilизацию к артифрину путем оценки скорости оседания эритроцитов. Для этого использовали венозную кровь, смешанную с 3,8% раствором цитрата натрия, которую набирали в капилляр Панченкова до метки «40» и переносили в преципитационную (или вассермановскую) силиконированную пробирку. К цитратной крови в соотношении 1:1 добавляли физиологический раствор, при этом ингредиенты тщательно перемешивали. Затем смесь крови и физиологического раствора набирали в тот же силиконированный капилляр Панченкова до

метки «0» и укрепляли его в аппарате Панченкова (контрольный образец). Во второй силиконированный капилляр Панченкова до метки «40» набирали раствор артифрина в концентрации 500 мкг/мл и переносили в пробирку с кровью, тщательно перемешивая ингредиенты. Затем смесь крови и лекарственного аллергена набирали до метки «0» силиконированного капилляра Панченкова и укрепляли его в аппарате Панченкова (опытный образец). Реакцию оценивали при комнатной температуре через 3 часа. Поскольку с уменьшением количества эритроцитов отмечается ускорение скорости оседания эритроцитов, то при оценке реакции делали перерасчет на индивидуальный коэффициент, который вычисляли путем деления концентрации эритроцитов исследуемого больного на концентрацию эритроцитов практически здорового человека. Результаты считали положительными в случае уменьшения или ускорения скорости оседания эритроцитов в опыте по сравнению с контролем не менее чем на 20% [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диэлектрическая проницаемость отвечает за уровень взаимодействия исследуемого объекта с электромагнитным полем в определенной области частот, включающей область дисперсии исследуемого биологического объекта, а также, в частности, достаточно легко представляемый параметр как поляризуемость биомакромолекул в исследуемой суспензии. На основании результатов проведенных исследований было установлено, что изменение диэлектрической проницаемости эритроцитов и скорости оседания эритроцитов в присутствии артифрина было достаточно коррелированным. На рисунке 1 представлены результаты синхронных измерений реальной части комплексной диэлектрической проницаемости эритроцитов (ϵ') и скорости оседания эритроцитов в присутствии артифрина по отношению к контролю (в качестве контроля использовалась суспензия эритроцитов без лекарственного аллергена).

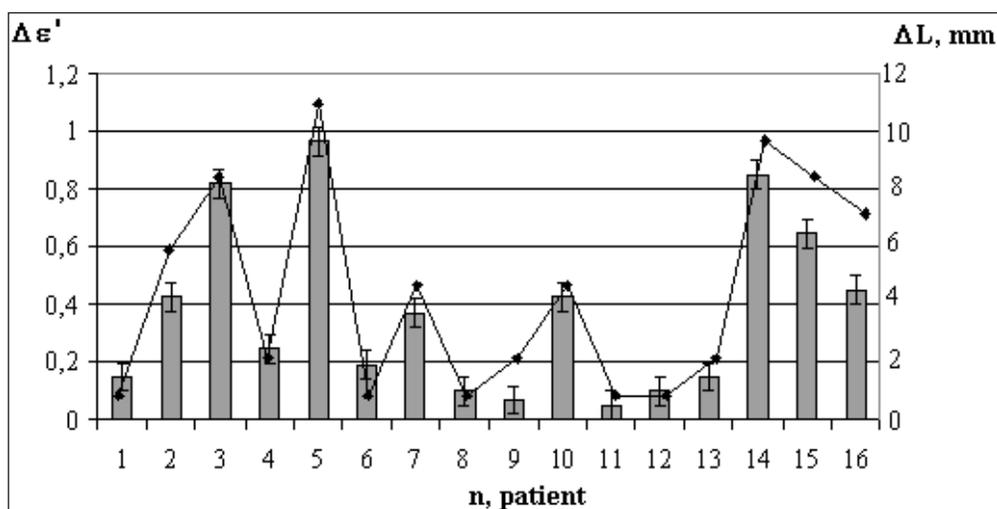


Рис. 1 Изменение реальной части комплексной диэлектрической проницаемости эритроцитов ($\Delta \epsilon'$) и скорости оседания эритроцитов (ΔL) в присутствии артемизина в группе исследуемых больных ($\Delta \epsilon'$ - столбцы гистограммы, $\Delta \epsilon' = \epsilon'_{\text{контроль}} - \epsilon'_{\text{исслед. образец}}$, ΔL - сплошная линия, $\Delta L = L_{10} - L_{\text{ex}}$)

Не исключено, что изменение параметров диэлектрической проницаемости связаны не только с образованием специфических комплексов антиген-антитело в случае развития сенсибилизации к артемизину, но и с действием артемизина на липидный бислой биологической мембраны [15]. В качестве доказательства высказанного предположения известны данные о том, что молекулы артемизина локализуются в области полярных «голов» бимолекулярного липидного слоя, преимущественно парал-

лельно бислойной поверхности, увеличивая электростатический потенциал внутри его, хотя нейтральные формы артемизина могут проникать через фосфолипидный бислой в цитоплазму клетки. Эти данные базируются на основании результатов исследований зарубежных авторов [16], свидетельствующих, что артемизин обладает липофильностью и способствует формированию не только внешних, но и внутримолекулярных водородных связей в биологических мембранах (рис.2).

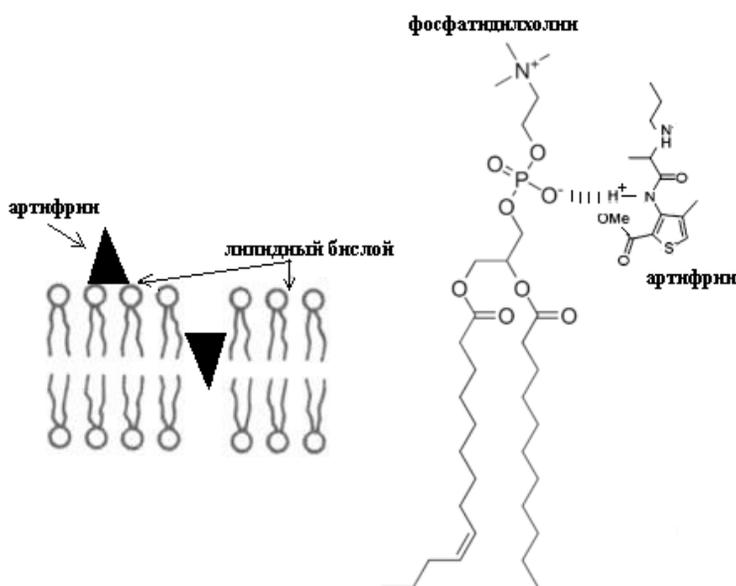


Рис. 2 Модель молекулярного механизма действия артемизина на биомолекулы мембраны

Уменьшение действительной части комплексной диэлектрической проницаемости в присутствии артрифина по отношению к контролю в проведенных измерениях указывает на уменьшение дипольного момента образовавшегося макромолекулярного комплекса и соответственно, если использовать термины макромолекулярного взаимодействия, на уменьшение коэффициента вязкости с закономерным увеличением скорости оседания эритроцитов.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов параллельных исследований по двум методикам, при которых изучали диэлектрическую проницаемость эритроцитов и скорость оседания эритроцитов в присутствии лекарственного аллергена,

предполагаемого в качестве виновника развития аллергического состояния, был выявлен высокий коэффициент корреляции ($r = 0,917$) полученных данных, свидетельствующих об информативности КВЧ-диэлектрметрии для оценки сенсibilизации к артрифрину.

ВЫВОДЫ

Измерение диэлектрической проницаемости эритроцитов в диапазоне дисперсии свободной воды ($f = 10 \div 40$ ГГц) может быть рекомендовано в качестве дополнительного экспресс-метода оценки сенсibilизации к лекарственным средствам, позволяющим выявлять лекарственный аллерген в течение нескольких минут.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 1120967, МКИ А 61 В 10/00. Способ диагностики лекарственной аллергии / Солошенко Э.Н., Мавров И.И., Медведев В.М., Северин Н.Ф., Журавлев А.И., Кутасевич Я.Ф. – №3784776/28-13; заявл. 22.06.82; опубл.30.10.84, Бюл.№40.
2. Древаль Н. В. Применение миллиметровых и субмиллиметровых радиоволн и их комбинации в исследовании биологических объектов // Дис...канд. биолог. наук: 03.00.02 / Наталия Владимировна Древаль.– Симферополь, 2009.– 163 с.
3. Комбинированное влияние терагерцового и миллиметрового излучений на антиоксидантный статус и осмотический гемолиз эритроцитов *in vitro* / А. К. Кондакова, Г.А. Семко, Н.В. Древаль и [др.] // Дерматология и венерология.– 2010.– №4 (50).– С. 33-37.
4. Морфометрические показатели эритроцитов и функциональное состояние их мембран у больных лекарственной болезнью / Э.Н. Солошенко, А.Е. Дунаева, Е.М. Мамотюк и [др.] // Экспериментальна клінічна медицина.– 2001.– №3.– С. 67 – 72.
5. Мурзин А.В. Лекарственная аллергия / А.В. Мурзин, М.А. Голубев, А.Д. Кручинин // Южно-Российский медицинский журнал.– 1999.– №2-3.– С.10 – 17.
6. Пат. 28518 А, А 61 В 10/00. Спосіб визначення алергену у хворих лікарською хворобою / Е.М. Солошенко, І.І. Мавров, Т.П. Ярмач, З.М. Шевченко, О.О. Мещеряков, А.Е. Дунаева.– № 97032634; заявл. 05.06.1997; опубл. 16.10.2000, Бюл. №5-11.
7. Пат. 34280 А, G 01N 33/68, А61 В 10/00. Спосіб виявлення специфічного алергену / Солошенко Е.М., Маров І.І., Остроухов В.Д., Данник Ю.Г., Ярмач Т.П., Шевченко З.М.– № 99063479; заявл. 22.08.1999; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1.
8. Пухлик Б.М. Аллергические перекрестки / Б.М. Пухлик // Новости медицины и фармации.– 2010.– № 21(349).– С.10 – 11.
9. Солошенко Э.Н. Экспресс-диагностика лекарственных дерматозов / Э.Н. Солошенко // Инф.письмо.– К., 1983.– 2 с.
10. Солошенко Э.Н. Лекарственная болезнь как актуальная социальная и клиническая проблема / Э.Н. Солошенко // Доктор.– 2005.– №1(27).– С. 36 – 39.
11. Солошенко Э.Н. Побочное действие лекарственных средств. Дифференциальная диагностика аллергических, токсико-аллергических и псевдоаллергических реакций / Э.Н. Солошенко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.– №1(6).– 2007.– С. 8 – 14.

12. Солошенко Э. Н. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: современное состояние. Вопросы диагностики и лечения / Э. Н. Солошенко // Международный медицинский журнал.– 2012.– Т. 18, №3(71).– С. 80 – 88.

13. El-Qutob D. Allergic reaction caused by articaine / D. El-Qutob, C. Morales, A. Peláez // Allergologia et Immunopathologia.– 2005.– Vol. 33.– N 2.– P. 115-116.

14. Mojumdar E.H. Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer / E.H. Mojumdar, A.P. Lyubartsev // Biophysical Chemistry.– 2010.– Vol. 153.– N 1.– P. 27-35.

15. Skjjevik A. A. Intramolecular hydrogen bonding in articaine can be related to superior bone tissue penetration: A molecular dynamics study / A. A. Skjjevik, B. E. Haug, H. Lygre, K. Teigen // Biophysical Chemistry.– 2011.– Vol. 154.– N 1.- P. 18 – 25.

**ОЦІНКА ДІЕЛЕКТРИЧНОЇ
ПРОНИКНОСТІ
ЕРИТРОЦИТІВ
ПРИ ВИЯВЛЕННІ
СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО
АНЕСТЕТИКУ АРТИФРИНУ
ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ
НВЧ-ДІЕЛЕКТРОМЕТРІЇ**

**Солошенко Е.М.¹,
Кондакова Г.К.¹,
Колесніков В.Г.²,
Хміль Н.В.²,
Шевченко З.М.¹,
Ярмак Т.П.¹**

*ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»¹*

*Інститут радіофізики та електроніки
ім. О. Я. Усикова НАН України²*

Резюме. Проведені заміри діелектричної проникності еритроцитів паралельно з заміром швидкості осідання еритроцитів в присутності анестетику нового покоління артифрину. Високий коефіцієнт кореляції ($r = 0,917$) результатів за двома методами свідчили про інформативність застосування НВЧ-діелектрометрії для оцінки сенсibilізації до артифрину та про можливість її використання в якості експрес-методу для діагностики лікарської хвороби.

Ключові слова: лікарська алергія, еритроцити, НВЧ-діелектрометрія.

**PERMITTIVITY
ERYTHROCYTE
EVALUATION IN
ANESTHETIC OF
ARTIPHINE
SENSITIZATION
DETECTION BY EHF-
DIELECTROMETRY
METHOD**

**Soloshenko E.N.¹,
Kondakova A.K.¹,
Kolesnikov V.G.²,
Khmel N.V.²,
Shevchenko Z. M.¹,
Yarmak T.P.¹**

*SE "Institute of Dermatology and
Venerology of National Academy of
Medical Sciences of Ukraine"¹*

*The Usikov Institute of Radiophysics and
Electronics of NAS of Ukraine²*

Abstract. Permittivity erythrocyte measurements are completed parallel to erythrocyte sedimentation velocity measurement in the presence of new generation anesthetic such as artiphine. High correlation coefficient ($r = 0,917$) of the data obtained by two methods testifies to EHF-dielectrometry informativity for artiphine sensitization evaluation as well as to possibility of its application for drug disease express diagnostics method.

Key words: drug disease, erythrocyte, EHF-dielectrometry.

ВЛИЯНИЕ КВЕРТУЛИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

В.В. Шухтин¹, А.И. Гоженко¹, А.П. Левицкий², И.Н. Шухтина³

УкрНИИ медицины транспорта¹

ГУ «Институт стоматологии НАМН»²

Одесский национальный медицинский университет³

Резюме. Одним из наиболее эффективных средств, обладающих адаптогенной активностью, является комплексный препарат квертулин, в состав которого входят биофлавоноид кверцетин, пребиотик инулин и цитрат кальция. Целью нашей работы стало изучение лечебно-профилактического действия квертулина при экспериментальном иммунодефиците, которое оценивали по уровню биохимических маркеров в сыворотке крови. В работе были использованы 30 белых крыс линии Вистар У 24 из них вызывали экспериментальный ИД с помощью цитостатика циклофосфана, который вводили внутрибрюшинно дважды с интервалом 2 дня в дозе 45 мг/кг. Из этого числа 18 крыс за 7 дней до введения циклофосфана получали ежедневно с кормом квертулин в дозе 125, 250 и 375 мг/кг, причем прием квертулина продолжался и в период моделирования ИД, т. е. всего 14 дней. При иммунодефиците, вызванном введением циклофосфана, снижается в 2,6 раза количество лейкоцитов в крови, достоверно снижается в сыворотке крови уровень лизоцима, активность каталазы, индекс АПТ и повышается уровень маркеров воспаления (эластазы и МДА), а также концентрация глюкозы. Введение квертулина восстанавливает лейкоцитоз, активность лизоцима и каталазы, убирает явления системного воспаления.

Ключевые слова: иммунодефицит, воспаление, квертулин, ферменты.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что иммунодефицит (ИД) создает благоприятные условия для развития дисбиоза, воспаления, нарушения функциональной активности многих органов [1,3,10,17].

При ИД наблюдается активация свободнорадикального окисления (СРО), снижение уровня факторов антиоксидантной защиты и неспецифического иммунитета [9,11,12].

Одним из наиболее эффективных средств, обладающих адаптогенной активностью, является комплексный препарат квертулин, в состав которого входят биофлавоноид кверцетин, пребиотик инулин и цитрат кальция [6]. Кверцетин относится к группе Р-витаминных веществ, способных укреплять стенку сосудов, ингибировать многие деструктивные ферменты (гиалуронидаза, протеазы, фосфолипаза А₂ и ряд других), тормозить процессы СРО, оказывать противовоспалительное и гепатопротекторное действие [14,16].

Целью нашей работы стало изучение лечебно-профилактического действия квертулина при экспериментальном иммунодефиците, которое оценивали по уровню биохимических маркеров в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы 30 белых крыс линии Вистар (самцы, 12 месяцев, живая масса (400 ± 13) г). У 24 из них вызывали экспериментальный ИД с помощью цитостатика циклофосфана (производства ЗАО «Киевмедпрепарат», Украина), который вводили внутривентриально дважды с интервалом 2 дня в дозе 45 мг/кг. Из этого числа 18 крыс за 7 дней до введения циклофосфана получали ежедневно с кормом квертулин в дозе 125, 250 и 375 мг/кг, причем прием квертулина продолжался и в период моделирования ИД, т. е. всего 14 дней. В работе использовали препарат квертулин производства НПА «Одесская биотехнология» в соответствии с техническими условиями ТУ У 10.8-13903778-040:2012; гигиеническое заключение Минздрава Украины № 05.03.02.06/44484 от 17.05.2012 г.

Эвтаназию животных осуществляли на 15-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца с соблюдением требований Европейской конвенции [15].

В крови крыс подсчитывали общее число лейкоцитов и лимфоциты. В сыворотке крови определяли уровень биохимических маркеров воспаления [2]: активность эластазы [8] и содержание малонового диальдегида (МДА) [13], активность антиоксидантного фермента каталазы [4], активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) бактериолитическим методом [7]. Кроме того, определяли содержание глюкозы [5] и по соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены результаты определения в сыворотке крови уровня маркеров воспаления – эластазы и МДА. Из этих данных видно, что при ИД достоверно возрастает и активность эластазы, и, особенно, содержание МДА. Квертулин снижает уровень маркеров воспаления, причем содержание МДА, начиная с дозы 125 мг/кг.

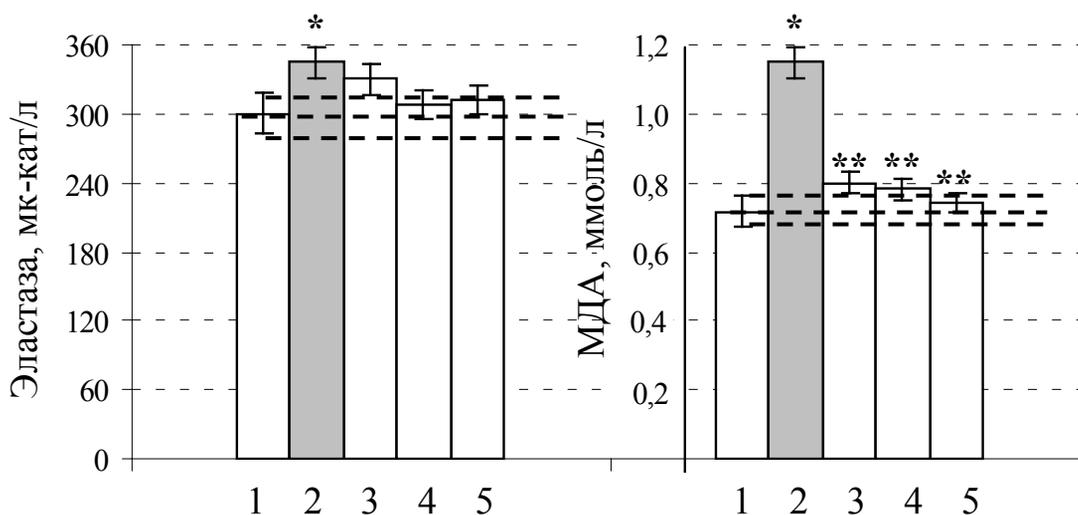


Рис. 1. Влияние Квертулина (Кв) на уровень маркеров воспаления в сыворотке крови крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 1, ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 2

На рис. 2 представлены данные определения активности каталазы и индекса АПИ в сыворотке крови крыс с ИД. Как видно из этих данных, при ИД достоверно снижается как активность каталазы, так и, особенно (более, чем в 2 раза), индекс АПИ. Эти ре-

зультаты свидетельствуют о снижении уровня антиоксидантной системы организма. Введение квертулина дозозависимо повышает как активность каталазы, так и индекс АПИ, причем достоверно, начиная с дозы 250 мг/кг.

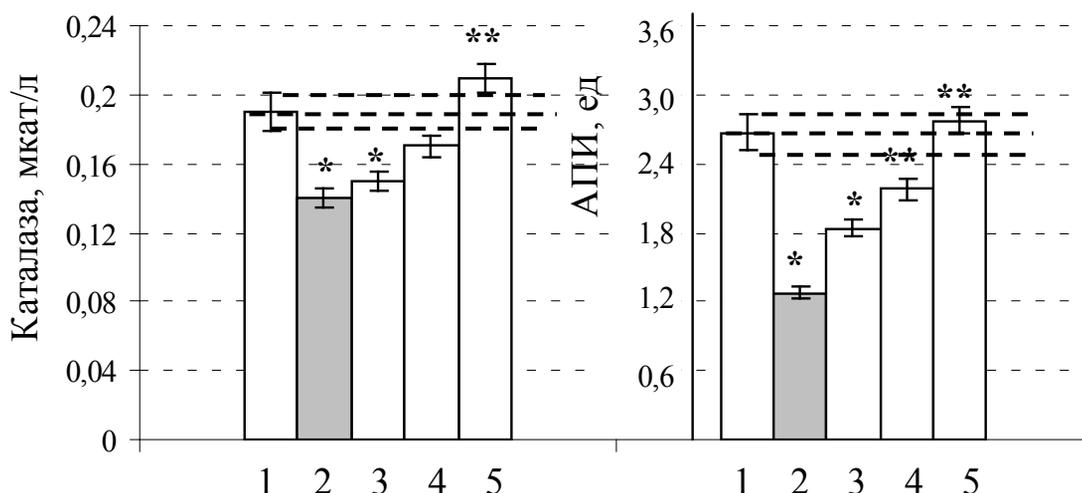


Рис. 2. Влияние Квертулина (Кв) на активность каталазы и индекс АПИ в сыворотке крови крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 1, ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 2

На рис. 3 показано существенное снижение в сыворотке крови активности лизоцима, что свидетельствует о снижении при ИД уровня неспецифического иммунитета.

Квертулин, начиная с дозы 250 мг/кг достоверно повышает активность лизоцима, приближая ее к норме.

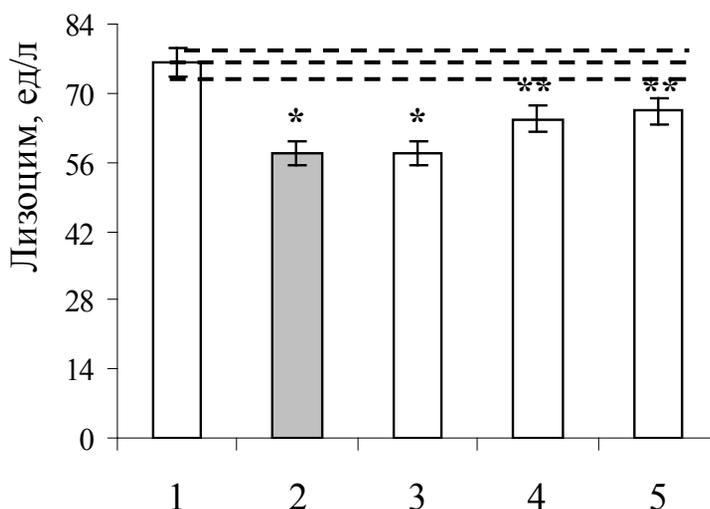


Рис. 3. Влияние Квертулина (Кв) на активность лизоцима в сыворотке крови крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 1, ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 2

На рис. 4 показан уровень глюкозы в сыворотке крови крыс с ИД. Как видно из этих данных, уровень глюкозы достоверно воз-

растает при ИД, а при введении квертулина дозозависимо снижается.

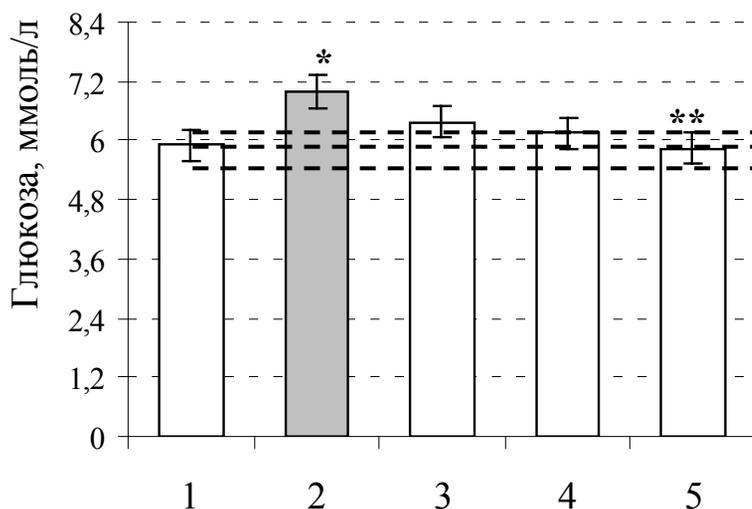


Рис. 4. Влияние Квертулина (Кв) на содержание глюкозы в сыворотке крови крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 1, ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 2

На рис. 5 представлены результаты определения содержания лейкоцитов, включая и лимфоциты, в крови крыс с ИД. Видно, что при ИД в 2,6 раза снижается содержание

лейкоцитов. Квертулин в дозе 125 мг/кг не оказал влияние на содержание лейкоцитов, а в дозе 250 мг/кг полностью устранил лейкопению, в том числе, и лимфопению.

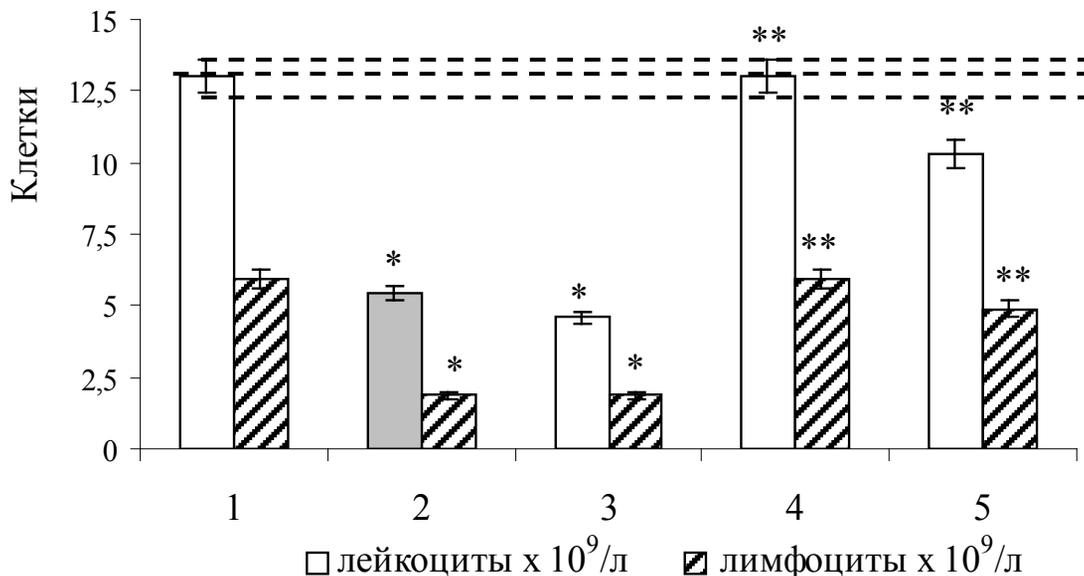


Рис. 5. Влияние Квертулина (Кв) на содержание лейкоцитов и лимфоцитов в сыворотке крови крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 1, ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой № 2

Таким образом, при ИД наблюдается не только лейкопения, но и наблюдается развитие системного воспаления, обусловленного снижением уровня защитных факторов – лизоцима и каталазы. Введение квертулина дозозависимо повышает уровень защитных факторов, восстанавливает лейкоцитоз и устраняет проявления системного воспаления.

ВЫВОДЫ

1. При иммунодефиците в организме развивается системное воспаление, о чем свидетельствует повышение уровня биохимических маркеров – эластазы и МДА.

2. Возможной причиной развития системного воспаления при иммунодефиците является снижение уровня защитных факторов – лизоцима, каталазы и лейкоцитов.

3. Препарат квертулин повышает уровень защитных факторов и тем самым устраняет явления системного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса / М.Г. Авдеева, В.В. Лебедев, М.Г. Шубич // *Клин. лабор. диагностика*. – 2007. – № 4. – С. 15-22.
2. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
3. Бутенко Г.М. Современные фармакологические подходы к иммунокоррекции / Г.М. Бутенко // *Журн. практ. врача*. – 1997. – № 4. – С. 8-10.
4. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // *Лабораторная диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
5. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский – изд. 3-ье. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
6. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
7. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
8. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
9. Машенко И.С. Определение бакетрицидного и антиоксидантного потенциала нейтрофильных гранулоцитов у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Машенко, Е.В. Сербиненко // *Соврем. стоматология*. – 2003. – № 1. – С. 51-53.
10. Мельников О.Ф. Местный иммунитет и концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах // О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная // *Сучасні медичні технології*. – 2009. – № 2. – С. 37-42.
11. Плехова Н.Г. Бактерицидная активность фагоцитов / Н.Г. Плехова // *ЖМЭИ*. – 2006. – № 6. – С. 89-96.
12. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А.Л. Байракова, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2008. – № 1. – С. 45-54.
13. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

14. Andersen O. M. Flavonoids: Biochemistry and Applications / O.M. Andersen, K.R. Markham – Taylor and Francis CRC Press, 2005. – 1256 p.

15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe – 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

16. Middleton E.Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer / E.Jr. Middleton, C. Kandaswami, T.C. Theoharides // Pharmacol. Rev. – 2000. – v. 52, № 4. – P. 673-751.

17. Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by cervicullar granulocytes is depressed in progressive periodontitis / S. Eick, W. Pfister, B. Signsih, E. Straube // Infection. – 2000. – v. 28, № 5. – P. 301-304.

ВПЛИВ КВЕРТУЛІНА НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

**Шухтін В.В.¹,
Гоженко А.І.¹,
Левицький А.П.²,
Шухтіна І.М.³**

УкрНДІ мелицини транспорту¹

ДУ «Інститут стоматології НАМН»²

*Одесский национальный
медицинский университет³*

Резюме. Одним з найбільш ефективних засобів, що мають адаптогенну активність, є комплексний препарат квертулін, до складу якого входять біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію. Метою нашої роботи стало вивчення лікувально-профілактичної дії квертуліна при експериментальному імунодефіциті, яке оцінювали за рівнем біохімічних маркерів у сироватці крові. У роботі були використані 30 білих щурів лінії Вістар. У 24 з них викликали експериментальний ІД за допомогою цитостатика циклофосфану, який вводили внутрішньоочередивно двічі з інтервалом 2 дні в дозі 45 мг / кг. З цього числа 18 щурів за 7 днів до введення циклофосфану отримували щоденно з кормом квертулін в дозі 125, 250

KVERTULINA EFFECT ON SERUM BIOCHEMICAL INDICES OF RATS WITH IMMUNODEFICIENCY

**Shuhtin V.V.¹,
Gozhenko A.I.¹,
Levitsky A.P.²,
Shuhtina I.M.³**

*Ukrainian scientific and research
Institute of medicine on transport¹*

*SE “The Institute of Dentistry
of the NAMS of Ukraine”²*

Odessa National Medical University³

Abstract. One of the most effective tools that have adaptogenic activity is a complex drug kvertulin, which consists of bioflavonoid quercetin, the prebiotic inulin and calcium citrate. The aim of our work was to study the therapeutic and prophylactic action kvertulina in experimental immunosuppression, which was evaluated by biochemical markers in the blood serum. In the work we used 30 Wistar albino rats. In 24 of them caused by pilot ID cytostatic cyclophosphamide, which was administered intraperitoneally twice at an interval of 2 days at 45 mg / kg. Of these 18 rats for 7 days prior to administration of cyclophosphamide given daily kvertulin with feed at a dose of 125, 250 and 375 mg / kg and reception kvertulina continued in the simulation period ID,

і 375 мг / кг, причому прийом квертуліна тривав і в період моделювання ІД, тобто всього 14 днів. За імунодефіцитом, який викликали введенням циклофосфана, знижується в 2,6 рази кількість лейкоцитів в крові, достовірно знижується в сироватці крові рівень лізоциму, каталази, індексу АПІ та підвищується рівень маркерів запалення (еластази і МДА), а також концентрація глюкози. Введення квертуліна відновлює лейкоцитоз, активність лізоцима і каталази, усуває явища системного запалення.

Ключові слова: імунодефіцит, запалення, квертулін, ферменти.

a total of 14 days. In immunocompromised, which caused the introduction of cyclophosphamide, decreased by 2.6 times the number of leukocytes in the blood was significantly reduced serum levels of lysozyme, catalase, index API and increased levels of markers of inflammation (elastase and MDA) and glucose concentration. Introduction kvertulina restores leukocytosis, lizotsyma and catalase activity, eliminates the phenomenon of systemic inflammation.

Key words: immunodeficiency, inflammation, kvertulin, enzymes.

Новости медицины

УЧЕННЫЕ УЗНАЛИ О НЕВЕРОЯТНОЙ ПАМЯТИ ДЕЛЬФИНОВ

Память дельфинов превзошла ожидания американских ученых - оказывается, эти китообразные обладают наиболее цепкой памятью из всех живых существ, уступая лишь человеку.

Как сообщает Русская служба Би-би-си, результаты исследования, проведенного группой ученых из США, опубликованы в журнале Proceedings of the Royal Society B. Объектами исследования стали 56 афалин, содержащихся в шести различных аквариумах в США и на Бермудских островах.

Специалисты установили, что дельфины узнают записи звуковых сигналов своих бывших соседей по аквариумам даже спустя 20 лет после расставания. Как полагают этологи, долговременная память дельфинов является продуктом их сложной социальной жизни, в течение которой отдельные особи неоднократно меняют социальные группы.

По материалам <http://news.liga.net>

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ: АКЦЕНТ НА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Г.М. Бондаренко, Т.В. Федорович

ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины"

Резюме. В статье представлены современные данные о распространенности и патогенности микоплазм, вызывающих заболевания урогенитального тракта, основных групп препаратов, применяющихся для лечения микоплазменной инфекции.

Ключевые слова: урогенитальный микоплазмоз, эпидемиология, клинические проявления, антибиотикотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Структура инфекций, передающихся половым путем, постоянно меняется. По мнению ряда исследователей, на сегодняшний день всё большая роль отводится тем микроорганизмам, патогенные качества которых раньше не принимались во внимание. Прежде всего, это касается микоплазм, вызывающих заболевания урогенитального тракта, так как эти возбудители отличаются стабильно повышающейся устойчивостью к воздействию некоторых антибиотиков [1, 4].

Согласно данным ВОЗ, наиболее частыми возбудителями воспалительных заболеваний урогенитального тракта являются *S. trachomatis* и *T. vaginalis*. В то же время, удельный вес случаев негонококкового уретрита, вызванных микроорганизмами, относящимися к семейству *Mycoplasmataceae*, увеличивается. При этом в ряду этиологических агентов хронических форм заболеваний *U. urealyticum* и *M. genitalium* являются наиболее частыми возбудителями после *S. trachomatis* (A.Uusküla, 2002) [14].

Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, которое разделяют на два рода – род *Mycoplasma*, включающий

около ста видов, (в патогенезе инфекций мочеполовых путей у человека общепризнанна этиологическая роль *M. genitalium*) и род *Ureplasma*, (клиническое значение имеет *U. urealyticum*). Проявление патогенного действия микоплазм на организм человека связано с биологическими свойствами: малые размеры, отсутствие клеточной стенки и сходство строения клеточной мембраны с мембранами клеток организма-хозяина, что обуславливает их внедрение в мембрану клеток организма и делает их более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. Этими специфическими особенностями можно объяснить своеобразие этой инфекции, протекающей преимущественно латентно, бессимптомно [3, 8, 9].

По данным отечественных и зарубежных авторов, урогенитальные инфекции, обусловленные данными возбудителями, значительно распространены во всех регионах мира, при этом отмечается тенденция к их росту. В частности, это можно объяснить субъективно асимптомным течением данных инфекций, ассоциации их с другими патогенными микроорганизмами, устойчивостью к антибиотикотерапии, что обуславливает не-

обходимость коррекции проводимых методов терапии [1, 6].

Урогенитальный микоплазмоз довольно широко распространен среди разных групп населения. С наибольшей частотой он обнаруживается у лиц с повышенной половой активностью, а также при других заболеваниях, передающихся половым путем, таких как гонорея, трихомоноз, хламидиоз [2].

Частота колонизации *Ureaplasma urealyticum*, по данным разных авторов, составляет от 11% до 80%. Согласно исследованиям американских ученых, уреоплазмы обнаруживаются у 80% женщин с симптомами урогенитальной инфекции и у 51% женщин с нарушениями репродуктивной функции. Распространенность колонизации мочеполовых путей мужчин *U. urealyticum* составляет около 25% [8, 10].

David Taylor-Robinson (2001) предоставил данные об эпидемиологии *M. genitalium* на основе анализа работ 19 наиболее авторитетных исследователей, согласно которым эти микроорганизмы выделяли у 10–50% больных негонококковым уретритом и у 0–17,7% здоровых лиц. В обзоре, опубликованном S.Ishihara и соавт. (2004 г.), приведены данные о частоте выявления *M. genitalium* у мужчин в разных странах мира. *M. genitalium* была обнаружена в 13–42% у мужчин с негонококковым уретритом и в 18–46% у мужчин с уретритом негонококковой и нехламидийной этиологии. В результате исследования A.Khryanin (2003), было выявлено, что частота выявления *M. genitalium* у мужчин, явившихся в кабинет анонимного обследования и лечения ИППП, составила 37%. При этом в виде моноинфекции *M. genitalium* определялась в 47% и в виде различных бактериальных и вирусных ассоциаций – в 53%. Наиболее частыми были отмечены ассоциации с трихомонадной инфекцией (19,1%). У женщин с признаками уретрита или цервицита *M. genitalium* была выявлена в 6% и не обнаружена ни у одной из женщин контрольной группы, проходившей исследование в рамках скрининга на выявление рака шейки матки. Также было

установлено, что 56% мужчин – половых партнеров инфицированных *M. genitalium* женщин были также инфицированы, что свидетельствует о высокой контагиозности этого возбудителя (L.Falk и соавт., 2005) [2, 5, 12].

M. genitalium в настоящее время признана абсолютным патогеном, который вызывает воспалительные заболевания урогенитального тракта, приводящие к нарушению репродуктивной функции женщин и мужчин [12].

Клинические проявления заболеваний, вызванных различными видами микоплазм, разнообразны: от бессимптомного носительства до выраженных воспалительных явлений. В патологический процесс могут вовлекаться многие органы и системы. Могут возникать осложнения со стороны урогенитального тракта у мужчин (простатит, бесплодие и др.) и у женщин (внематочная беременность, преждевременные роды, эндометрит и др.) В настоящее время чаще стали наблюдаться незначительно выраженные клинические проявления урогенитальной инфекции или ее бессимптомное стертое течение, что затрудняет диагностику и своевременное назначение лечения пациентам. Больные, являясь источником заражения для здоровых сексуальных партнеров, представляют опасность в эпидемиологическом плане [9,11,13].

Проблемы, ассоциированные с персистенцией патогенных микоплазм, стимулируют поиск препаратов, при помощи которых возможно добиться снижения частоты рецидивов и тяжести воспалительных процессов в пораженных органах, а при высокоэффективной терапии — элиминация возбудителя [3,5].

Лечение микоплазмозов проводится с использованием различных групп антибиотиков, влияющим на синтез белков, РНК, ДНК и на целостность клеточных мембран. К ним относятся тетрациклины, фторхинолоны и макролиды [4].

К препаратам первой группы относится доксициклина гидрохлорид и доксици-

клина моногидрат. Преимуществом доксицилина является его высокая антибактериальная активность в отношении микоплазм и сродство к костной ткани, что особенно важно при лечении реактивных артритов, вызванных микоплазменной инфекцией. Недостатками препарата являются высокий процент осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно при длительном применении, и фотосенсибилизация [7].

Антибиотики из группы фторхинолонов обладают уникальным механизмом действия, основанным на угнетении фермента, ответственного за рост и деление бактериальной клетки. Препараты обладают прекрасным системным действием, в высоких концентрациях накапливаются в тканях и сыворотке крови, оказывают минимальное воздействие на микрофлору кишечника. Недостатками препаратов является фотосенсибилизация, высокая токсичность и относительно короткий срок применения, ограниченный двумя неделями [7].

Наибольшее значение, с нашей точки зрения, в этиотропной терапии уrogenитального микоплазмоза имеют макролидные антибиотики. Механизм их действия связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки на уровне рибосом. Макролиды обладают высоким показателем биодоступности и быстрым нарастанием высокой внутриклеточной концентрации. По сравнению с тетрациклинами и фторхинолонами макролиды обладают наилучшими показателями переносимости, что позволяет с минимальным риском для пациента использовать их в течение продолжительного курса лечения.

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Подавляет синтез белков в микробной клетке, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий. Действует в основном бактериостатически, а также бактерицидно. Кларитромицин метаболизируется ферментами цитохрома CYP3A4. Абсолютная биодоступность составляет около 50 %. При многократном приеме кларитромицина характер

метаболизма не меняется, кумуляция не происходит. При приеме внутрь кларитромицин хорошо абсорбируется из ЖКТ, хорошо проникает в биологические жидкости и ткани организма, где достигает концентрации в 10 раз большей, чем в плазме.

Приблизительно 20% кларитромицина сразу же метаболизируется с образованием основного метаболита 14-гидроксикларитромицина. При дозировке 250 мг период полувыведения составляет 3-4 ч, при дозе 500 мг - 5-7 ч.

Высокую клиническую эффективность кларитромицина также связывают с его противовоспалительным эффектом и воздействием на функциональную активность фагоцитов периферической крови. Установлено, что кларитромицин повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов и усиливает миграцию их в очаг воспаления, где концентрация препарата увеличивается в десятки (30-40) раз; кроме того, он повышает активность Т-киллеров. Кларитромицин влияет на процессы иммунного реагирования макроорганизма через изменение синтеза моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа, таких, как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор, что позволяет считать его антибиотиком с иммуномодулирующим воздействием на организм человека [4,7].

Кларитромицин – это единственный макролид с высоким процентом выведения через почки (остальные макролиды имеют ярко выраженный печёночный путь выведения). Это позволяет рассчитывать на лучшую клиническую эффективность при лечении уретритов, простатитов и других инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыводящей системы [7].

Описанные выше свойства кларитромицина обуславливают целесообразность назначения данного препарата при терапии больных с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта, этиологическими агентами которых выступают *M. genitalium* и *U. urealyticum*.

Меристат — это современный макролидный антибиотик, качество которого подтверждено множеством клинических исследований и гарантировано использованием современных производственных технологий в соответствии со стандартами GMP.

Целью исследования было проведение клинического изучения терапевтической эффективности и переносимости кларитромицина (препарат Меристат, производства компании Сановель, Турция) в лечении урогенитальной микоплазменной и уреоплазменной инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в отделении инфекций, передающихся половым путем ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины" находилось 47 больных в возрасте от 22 до 53 лет (29 мужчин и 18 женщин), 27 пациентам был поставлен диагноз урогенитальный микоплазмоз (*M. genitalium* и/или *U. urealyticum*), 20 – смешанная трихомонадно-микоплазменная инфекция. По структуре патологии больные были распределены следующим образом: острый процесс (срок заражения до 2х месяцев) – 14 пациентов, хронический (срок заражения более 2х месяцев) – 33 пациента.

Основные жалобы, которые предъявляли больные: выделения из уретры, влагалища, зуд, жжение, рези, болезненность в области уретры, влагалища. Клинический диагноз подтверждался лабораторными методами исследований, такими как: бактериоскопическое исследование (анализ выделений из уретры, влагалища, соскоб со слизистой шейки матки) и ПЦР (определение ДНК *M.genitalium*, *U. urealyticum*).

Критериями оценки эффективности препарата Меристат являлись исчезновение субъективных ощущений (зуд, жжение, рези, боль), прекращение выделений из мочеиспускательного канала, влагалища, а также элиминация возбудителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с трихомонадно-микоплазменной инфекцией начиналось с терапии *T. vaginalis* с использованием препаратов нитроимидазольной группы. Через 14 дней пациентам назначали меристат. Меристат (1 таблетка содержит кларитромицина 500 мг) назначался внутрь, по 500 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней. Параллельно с курсом антибактериальной терапии применялись противогрибковые препараты, гепатопротекторы и поливитамины.

В клинической картине у пациентов до начала лечения наблюдались симптомы воспаления, такие как выделения из мочеиспускательного канала, влагалища, гиперемия губок уретры, дизурические расстройства, а также субъективные ощущения (зуд, жжение, боль, рези).

В процессе терапии у пациентов была отмечена положительная клиническая динамика уже на 2–3-й день после начала лечения. На 4-5 сутки наблюдалось уменьшение или прекращение выделений из половых путей, зуда, жжения, дизурических расстройств. К окончанию лечения на фоне проводимой терапии у всех пациентов наблюдался полный регресс клинических симптомов заболевания и субъективных ощущений. Из 47 пациентов, принимавших участие в исследовании, полное клиническое выздоровление наступило у 44 пациентов ((93,6±4) %), значительное улучшение – у 3 ((6,4±4) %).

Оценку этиологической излеченности проводили дважды с помощью ПЦР: через 2 недели после окончания лечения и через 1,5 месяца. При лабораторном исследовании через 2 недели отрицательные результаты были получены у 45 пациентов ((95,7±3) %), через 1,5 месяца – у 43 пациентов ((91,5±4) %).

Переносимость препарата оценивали в течение всего периода лечения на основании субъективных показателей и объективных данных, полученных в процессе лечения. Побочных явлений и аллергических реакций при приеме препарата Меристат не было отмечено.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало, что кларитромицин («Меристат») обладает высокой антибактериальной эффективностью против *M. Genitalium* и *U. urealyticum*, является адекватным препаратом для терапии урогенитального микоплазмоза, позволяет достичь клинического

и этиологического излечения у 91,5% больных, обладает хорошей переносимостью.

Меристат может быть препаратом выбора для лечения урогенитальных микоплазмозов, а эффективность, безопасность и доступность делают его одним из наиболее востребованных препаратов в современных схемах лечения микоплазменной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белик И.Е. Современный взгляд на проблему урогенитального уреоплазмоза / И.Е. Белик, М.И. Гордейкин // Журнал дерматологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – 2008. – №1-2(16). – С. 126-134.
2. Бондаренко Г.М. Болезнь Рейтера, ассоциированная с *Mycoplasma genitalium* // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – 2004. – №1-2 (8). – С.47-51.
3. Гомберг М.А. Ведение больных с микоплазменной инфекцией // Гинекология. - 2009. - Т.1, №4. - С. 48-51.
4. Гомберг М.А. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев // Лечащий врач. – 2004. - №10. – С.39-42.
5. Дюдюн А.Д. Особенности клинического течения, диагностики и лечения у женщин инфекций, передаваемых половым путем / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, А.Т. Казачинская и др. // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2004. - №4. – С.76-80.
6. Кубанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами / А.А. Кубанова, М.Р. Рахматуллина // Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2009. - №6. - С.32–36.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учеб. – 4-е изд., перераб.и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с.
8. Сухорукова М.В. *Ureaplasma urealyticum*: клиническое значение при урогенитальных инфекциях, подходы к диагностике и терапии // Consilium medicum, 2009. - №7. - С.42-45.
9. Шаверская В.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения уреоплазменной инфекции в гинекологической практике // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. - №1(13). – С.100-103.
10. Шевченко О.П. Сечостатевий мікоплазмоз – особливості біології збудників, епідеміологія, патогенез, клініка та раціональні підходи до діагностики захворювання / О.П. Шевченко, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. - №3(10). – С. 62 – 70.
11. Bally F. Diagnosis and treatment of urethritis / F. Bally, N.Troillet // Rev. Med. Suisse. – 2006. – Vol. 11. – P.2282-2284.
12. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly / D. Taylor-Robinson, J. S. Jensen // Clin. Microbiol. Rev. – 2011. – Vol. - 24(3). - P.498-514.
13. Wikstrom A. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline / A. Wikstrom, J.S.Jensen // Sex. Transm. Infect. – 2006. – Vol. 82, N. 4. P. – 276-279.
14. Uusküla A. Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium* as sexually transmitted infections / A. Uusküla, P.K. Kohl // International Journal of STD & AIDS. – 2002. – №13. –P.79-85.

**УРОГЕНІТАЛЬНИЙ
МІКОПЛАЗМОЗ: АКЦЕНТ
НА ЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ**

**Бондаренко Г.М.,
Федорович Т.В.**

*ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»*

Резюме. У статті представлені сучасні дані про поширеність та патогенність мікоплазм, що викликають захворювання урогенітального тракту, основних груп препаратів, що застосовуються для лікування мікоплазмової інфекції.

Ключові слова: урогенітальний мікоплазмоз, епідеміологія, клінічні прояви, антибіотикотерапія.

**UROGENITAL
MYCOPLASMOSIS:
PRIORITY OF
ANTIBACTERIAL THERAPY
EFFECTIVENESS**

**Bondarenko G.M.,
Fedorovych T.V.**

*SE "Institute of Dermatology and
Venerology of National Academy
of Medical Sciences of Ukraine"*

Abstract. In this article the modern data on mycoplasma, that causes the diseases of urogenital tract, pathogenic properties and spread are represented together with main medications groups used for mycoplasma infection treatment.

Key words: urogenital mycoplasmosis, epidemiology, clinical manifestations, antibacterial therapy.

Новости медицины

ЗА СТО ЛЕТ МУЖЧИНЫ ПОДРОСЛИ НА 11 САНТИМЕТРОВ

За последние сто лет средний рост мужчины увеличился на 11 сантиметров, выяснили британские ученые из Эссекского университета.

Специалисты проанализировали информацию о росте мужчин в большинстве европейских стран. Основой исследуемой группы стали молодые люди в возрасте 20-22 лет. Данные наложили на информацию, полученную в конце девятнадцатого столетия, когда измерялся рост солдат при поступлении в армию.

Оказалось, что рост мужчины в среднем увеличился на 11 сантиметров. При этом ни Великая депрессия, ни мировые войны не повлияли на данный параметр, который со временем только увеличивался.

Авторы исследования считают, что увеличение среднего роста связано с улучшением качества жизни людей в развитых и многих развивающихся странах. Значительно уменьшился показатель младенческой смертности. В 1870-х годах данный показатель составлял до 17% от всех рождавшихся, на данный момент из одной тысячи новорожденных умирает 5-10 детей.

Кроме того, оказало влияние на качество жизни и здоровье увеличение достатка, улучшение бытовых условий, наличие коммуникаций, улучшение качества питания, состояния медицины. Все эти факторы на протяжении времени действуют, увеличивая средний рост и состояние здоровья современного человека.

По материалам <http://www.medicinform.net/>

СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ

Л.О. Гулей

Буковинський державний медичний університет

Резюме. У даній статті розглядаються особливості стану мікроциркуляторного русла у жінок репродуктивного віку хворих на вугрову хворобу. Стан мікроциркуляції вивчали на двох рівнях – системному та локальному, а саме за допомогою мікроскопії бульбарної кон'юнктиви та капіляроскопії нігтьового ложа. Отримані дані свідчать про те, що при ВХ переважають не системні, а периферійні мікроциркуляторні розлади, у вигляді зменшення діаметру (у 57,7%), нерівномірності калібру (у 65,4%), помірної звивистості капілярів (у 96,2%), мікроаневризм та мікротромбозів окремих капілярів нігтьового ложа (у 38,5%), внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції – утворення монетних стовпчиків (у 42,3%), наявного сладж-синдрому II ступеня (у 30,8%), помірно вираженого перикапілярного набряку (у 50,0%).

Ключові слова: вугрова хвороба, капіляроскопія нігтьового ложа, біомікроскопія бульбарної кон'юнктиви.

ВСТУП

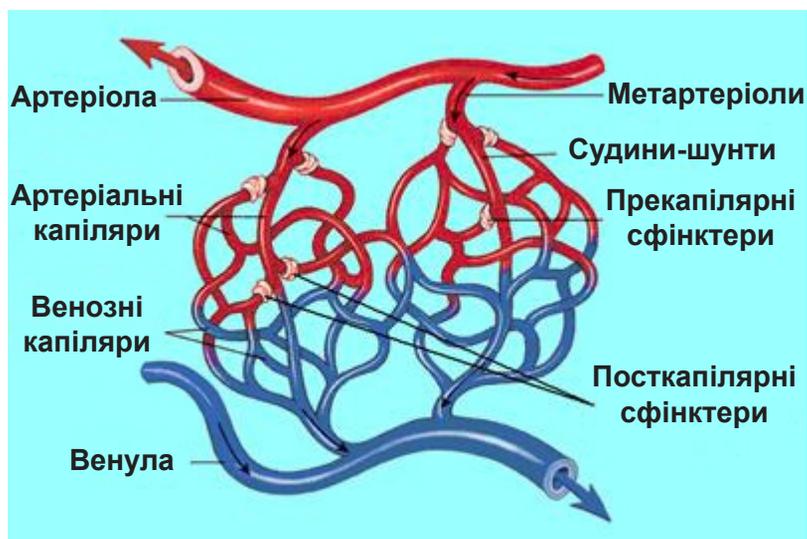
Згідно із сучасними уявленнями, ВХ — поліетіологічне захворювання, серед важливих патогенетичних механізмів розвитку якої виділяють: спадкову схильність, прийом препаратів анаболічної дії, дефіцит цинку, психоемоційні та невротичні розлади, захворювання печінки, дисбаланс ліпідів, ендокринопатії, зниження неспецифічної імунологічної реактивності, надмірне розмноження коринебактерій, запальний процес, фолікулярний гіперкератоз, порушення процесів кератинізації [1, 9, 18, 26, 28, 30, 31]. За даними багатьох дослідників, вугрову хворобу діагностують у 60-80% осіб підліткового віку з тенденцією до зростання рівня захворюваності у жінок зрілого репродуктивного віку, оскільки ступінь тяжкості з віком зростає [10, 21, 29].

Також відомо, що найбільш ранніми ознаками при ВХ є порушення мікроциркуляції шкіри. На думку деяких авторів, ці зміни обумовлюють виникнення застійних явищ і тканевої гіпоксії, які при вуграх є найбільш ранніми, що в подальшому сприяє активації бактеріальної інфекції на шкіри. Однак це питання вивчено недостатньо [25, 32-35]. Тому для уточнення патогенезу та удосконалення методів лікування вугрової хвороби потрібно вивчати особливості мікроциркуляції шкіри.

Встановлено, що стан шкірної гемомікроциркуляції суттєво залежить від загальної судинної патології, захворювань внутрішніх органів, ендокринних змін в організмі, системних захворювань сполучної тканини. Мікроциркуляція забезпечує прямий взаємозв'язок між тканинами і таким чином між усім організмом і клітинами ор-

ганів [4, 5, 13, 16]. За допомогою ретельного обстеження нігтів можна не тільки виявити алгоритм діагностики системних захворювань [7, 22], але і визначити стан мікроциркуляції. Судини нігтьового ложа, з одного боку, відображають шкірний кровотік, а з іншого – характеризують стан периферичного мікроциркуляторного русла [7]. Перша лан-

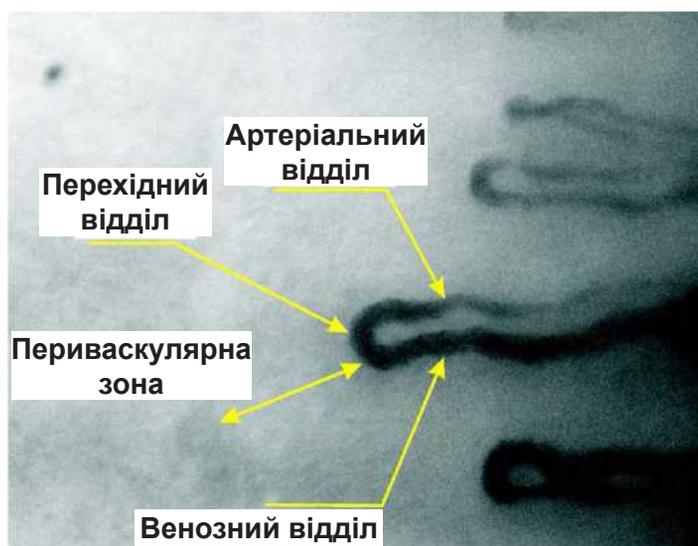
ка мікроциркуляторного русла називається гемомікроциркуляторним руслом (ГМЦР) і забезпечує циркуляцію крові, яка включає: артеріоли, прекапіляри, капіляри, посткапілярні венули, венули і артеріоло-венулярні анастомози. Загальна довжина капілярного русла людини дорівнює довжині трьох екваторів земної кулі [23] (мал. 1.).



Мал. 1. Схематичне зображення ГМЦР людини.

Мікросудини нігтьового ложа – це капілярні петлі, які розташовані паралельно до поверхні шкіри, що дозволяє докладно вивчати їх у капіляроскопічних дослідженнях (мал. 2). Капіляри нігтьового ложа

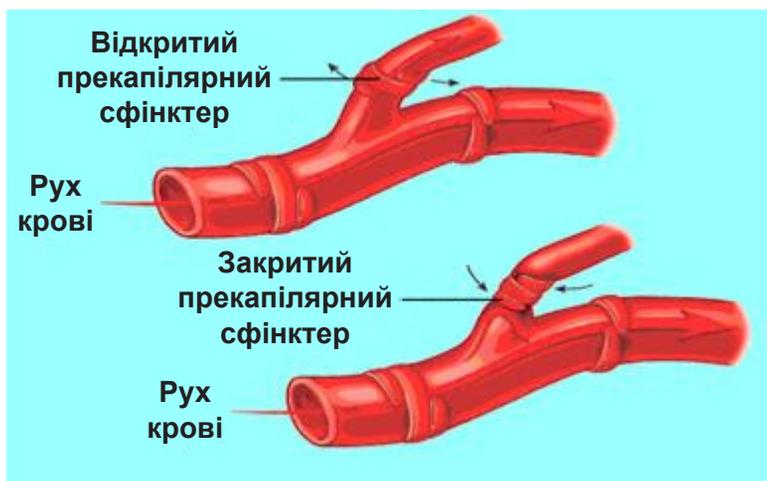
у людини є безпосереднім продовженням артеріол, кількісне співвідношення цих судин – 1:1, що дозволяє підраховувати функціонуючі капіляри саме на нігтьовому ложе [3, 27].



Мал. 2. Відділи капілярної вітки.

Стінка капілярів складається з одного шару клітин. Здатність до скорочення в капілярів відсутня, величина їх просвіту залежить від тиску в резистивних судинах. Між резис-

тивними судинами і капілярами виділяють судини-сфінктери, або прекапілярні сфінктери. Вони регулюють кількість відкритих (функціонуючих) капілярів [2, 14, 15] (мал. 3).



Мал. 3. Прекапілярні сфінктери.

У свою чергу, мікроскопія бульбарної кон'юнктиви без ознак офтальмологічної патології характеризуватиме системні зміни мікроциркуляції [8, 11, 19, 24]. Біомікроскопія МЦР – це унікальна можливість прижиттєвого дослідження, яка активно використовується в клінічній практиці для всебічної діагностики особливостей мікросудин у осіб різного віку. При біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (БМБК) дослідженню підлягає прелімбальна, проміжна та периферична зони [6, 12, 20].

Отже, дослідження особливостей морфофункціональних порушень ГМЦР при різних патологічних станах є актуальними для визначення подальшої терапевтичної тактики.

Мета роботи - вивчити стан мікроциркуляції шкіри в жінок репродуктивного віку, хворих на вугрову хворобу та з'ясувати залежність ступеня тяжкості захворювання від порушень мікроциркуляції шкіри.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження мікроциркуляторних змін у 26 жінок репродуктивного віку хворих на

ВХ (легкий ступінь тяжкості ВХ – 14 пацієток, середній ступінь тяжкості ВХ – 12 осіб), проведено на двох рівнях – системному та локальному. Оцінку ступеня тяжкості вугрової хвороби проводили за бальною оцінкою хвороби по шкалі Огурцової з визначенням коефіцієнта Q [17]. У досліджуваній групі хворих комедональну форму ВХ виявлено у 11 осіб, папулопустульозну – у 15 пацієток. В якості контролю використовували досліджувані показники, отримані у 20 практично здорових жінок-донорів відповідного віку без клінічних ознак проявів патології шкіри та судинної патології в анамнезі.

Стан мікроциркуляції досліджено за допомогою біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви – на основі критеріїв Малої Л.Т. та співавторів (1977) [15] та капіляроскопії нігтьового ложа [2, 14] – біомікроскопії тильної поверхні дистальної фаланги безіменного пальця лівої руки [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження бульбарної кон'юнктиви показало, що в жінок репродуктивного віку, хворих на ВХ, нормальний діаметр артерійол траплявся у 80,8% випадків (21 хво-

рої): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 92,9% (13 пацієнток), при середньому ступені тяжкості – у 66,7% (8 хворих). Зменшення діаметра артеріол виявлялося лише в 19,2% випадків (5 хворих): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 7,1% (1 пацієнтка), при середньому ступені тяжкості – у 33,3% (4 жінки).

Рівномірний калібр артеріол бульбарної кон'юнктиви спостерігався у 53,8% випадків (14 хворих): при легкому ступені тяжкості захворювання – у 64,3% (9 пацієнток), при середньому ступені тяжкості ВХ – у 41,7% (5 жінок).

Нерівномірність калібру артеріол була виявлена в 46,2% випадків (12 осіб): при легкому ступені тяжкості – у 35,7% (5 пацієнток), при середньому ступені тяжкості – у 58,3% (7 жінок).

Нормальний діаметр венул траплявся в 50% випадків (13 хворих): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 42,9% (6 пацієнток), при середньому ступені тяжкості – у 58,3% (7 жінок). Збільшення діаметра венул виявлялось у 50,0% випадків (13 жінок): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 57,1% (8 пацієнток), при середньому ступені тяжкості – у 41,7% (5 осіб).

Рівномірний калібр венул бульбарної кон'юнктиви спостерігався в 76,9% випадків (20 жінок): при легкому ступені тяжкості захворювання – у 85,7% (12 пацієнток), при середньому ступені тяжкості ВХ – у 66,7% (8 осіб). Нерівномірність калібру венул була виявлена у 23,1% випадків (6 осіб): при легкому ступені тяжкості – у 14,3% (2 пацієнтки), при середньому ступені тяжкості – у 33,3% (4 жінки). Варто зазначити, що серед усіх характеристик судинних змін у жодному випадку не спостерігалось мікроаневризм. Помірна звивистість артеріол спостерігалася у 61,5% (16 пацієнток) випадків: при легкому ступені тяжкості – у 85,7% (12 осіб), при середньому ступені тяжкості – у 33,3% (4 жінки).

Співвідношення діаметрів артеріол і венул 1:2 траплялось у 46,2% (12 жінок) випадків: при легкому ступені тяжкості – у

42,9% (6 пацієнток), при середньому ступені тяжкості ВХ – у 50,0% (6 жінок). Співвідношення діаметрів артеріол і венул 1:3 спостерігалось у 50,0% випадків (13 жінок): при ВХ легкого ступеня тяжкості – у 57,1% (8 пацієнток), при середньому ступені тяжкості захворювання – у 41,7% (5 жінок). В однієї хворої з середнім ступенем тяжкості ВХ співвідношення діаметрів артеріол і венул становило 1:4.

У жодному випадку не спостерігалось таких внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції, як гранулярний кровотік, зернистий кровотік, утворення монетних стовпчиків. Водночас у деяких хворих визначався сладж-синдром I ступеня, який спостерігався у 30,8% випадків (8 жінок): при ВХ легкого ступеня тяжкості – у 28,6% (4 пацієнтки), при середньому ступені тяжкості захворювання – у 33,3% (4 особи).

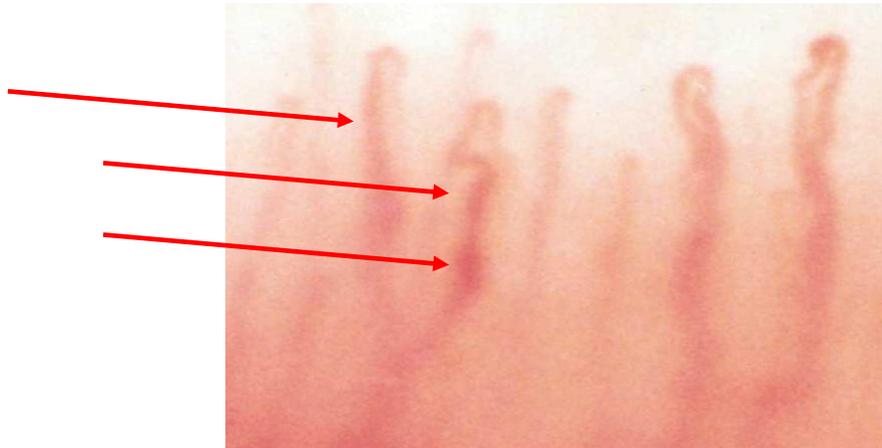
Серед периваскулярних змін варто зазначити наявність у однієї хворої периваскулярного набряку та геморагії. Зниження прозорості периваскулярної тканини, відкладань гемосидерину та ліпідів не спостерігалось у жодної хворої.

У результаті дослідження стану бульбарної мікроциркуляції діагностовано слабкий спастико-атонічний синдром у 57,7% хворих (15 пацієнток): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 50,0% (7 жінок), при середньому ступені тяжкості ВХ – у 66,7% хворих (8 пацієнток). Помірно виражений спастико-атонічний синдром діагностовано в 34,6% випадків (9 жінок): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 42,9% (6 хворих), при середньому ступені тяжкості ВХ – у 25,0% хворих (3 пацієнтки). У двох пацієнток – 7,7% (одна жінка з ВХ легкого і одна з ВХ середнього ступеня тяжкості) виявлений нормальний стан мікроциркуляції.

Нормальний діаметр капілярів нігтьового ложа траплявся у 42,3% випадків (11 хворих): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 57,1% (8 пацієнток), при середньому ступені тяжкості – у 25,0% (3 жінки). Зменшення діаметра капілярів виявлялось у 57,7% випадків (15 осіб): при легкому ступені

пені тяжкості ВХ – у 42,9% (6 пацієток), при середньому ступені тяжкості – у 75,0% (9 жінок). Рівномірний калібр капілярів нігтьового ложа спостерігався в 34,6% випадків (9 жінок): при легкому ступені тяжкості захворювання – у 50,0% (7 пацієток), при

середньому ступені тяжкості ВХ – у 16,7% (2 особи). Нерівномірність калібру капілярів виявлялась у 65,4% (17 хворих): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 50,0% (7 пацієток), при середньому ступені тяжкості – у 83,3% (10 жінок) (мал. 4).



Мал. 4. Пацієнтка, Ш. Зміни діаметра капілярів нігтьового ложа у хворих на вугрову хворобу (біомікроскопія, природне світло).

Серед характеристик судинних змін варто відмітити наявність мікроаневризми капілярів нігтьового ложа – у 38,5% випадків (10 пацієток). У хворих на ВХ легкого ступеня тяжкості мікроаневризми траплялись у 35,7% (5 жінок), у пацієток із середнім ступенем тяжкості захворюван-

ня – у 41,7% (5 осіб) випадків. Мікротромбози окремих капілярів нігтьового ложа визначались у 38,5% хворих (10 жінок): при легкому ступені тяжкості захворювання – у 14,3% (2 жінки), при ВХ середнього ступеня тяжкості – у 66,7% (8 осіб) випадків (мал. 5).



Мал. 5. Пацієнтка Ш. Мікроаневризми та мікротромбози окремих капілярів нігтьового ложа у жінок, хворих на вугрову хворобу (природне світло).

У 42,3% випадків (11 жінок) спостерігалися внутрішньосудинні порушення мікроциркуляції у вигляді утворення монетних

стовпчиків (до 15% капілярів): при легкому ступені тяжкості ВХ – у 28,6% (4 особи), при середньому ступені тяжкості – у 58,3%

(7 осіб). Помірна звивистість капілярів нігтьового ложа спостерігалась у 96,2% (25 осіб) випадків: при легкому ступені тяжкості – у 92,9% (13 осіб), при середньому ступені тяжкості – у 100% (12 пацієток). Окрім того, у 30,8% жінок (8 осіб) у капі-

лярах нігтьового ложа виявлявся сладж-синдром II ступеня: при ВХ легкого ступеня тяжкості – у 14,3% (2 пацієтки), при середньому ступені тяжкості захворювання – у 50,0% (6 осіб) (мал. 6.).



Мал. 6. Пацієнтка Т. Внутрішньосудинна агрегація еритроцитів, сладж-синдром у судинах нігтьового ложа хворих на вугрову хворобу (біомікроскопія, природне світло).

Серед периваскулярних змін варто зазначити наявність у 50,0% (13 осіб) випадків помірно вираженого перикапілярного набряку: при ВХ легкого ступеня тяжкості – у 28,6% (4 жінки), при ВХ середнього

ступеня тяжкості – у 75,0% (9 жінок) випадків. (мал. 7.). Геморагій, зниження прозорості перикапілярної тканини, відкладань гемосидерину та ліпідів не спостерігалось у жодної хворої.



Мал. 7. Пацієнтка, Л. Перикапілярний набряк у хворих на вугрову хворобу (біомікроскопія нігтьового ложа, природне світло).

ВИСНОВКИ

Отже, у молодих жінок репродуктивного віку, хворих на акне, порушення мікроциркуляції на рівні мікроциркуляторного русла

нігтьового ложа виражені в значно більшій мірі, ніж у судинах бульбарної кон'юнктиви. Тобто, при ВХ переважають не системні, а периферійні мікроциркуляторні розлади (зміни діаметра судин, сладжування ери-

троцитів, мікроаневризми і мікротромбози окремих капілярів та периваскулярний набряк), що варто враховувати при призначенні лікування та при дослідженні особливостей патогенезу розвитку ВХ.

Перспективи подальших розвідок: подальше проведення досліджень у цьому напрямку з метою з'ясування залежності ступеня тяжкості ВХ від порушень мікроциркуляції шкіри та оптимізації лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адашкевич – Н. Новгород: Из-во НГМА, 2005. – 160 с.
2. Безуглов М.Ф. Состояние микроциркуляции и система гемостаза при болезни Шегерена и хроническом паренхиматозном паротите / М.Ф. Безуглов, А.В. Иванова, Е.С. Беликов [и др.] // Терапевтический архив. – 1985. – №57(8). – С. 88-90.
3. Білінський Й. Й. Методи та система оброблення слабоконтрастних зображень для оцінювання показників мікрокапілярів кінцівок людини: мо- нографія / Й. Й. Білінський, П. М. Ратушний – Вінниця : ВНТУ, 2012. – 122 с.
4. Бризіцька О.М. Стан мікроциркуляторного русла у хворих на токсикодермії / О. М. Бризіцька // Дерматологія та венерологія.– 2010. – №1(47). – С. 66-69.
5. Буянова О.В. Мікроциркуляторне русло шкіри людини в онтогенезі та при хронічних дерматозах / О.В. Буянова, О.Д. Александрук, С.М. Гриню [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2003. – № 2. – С. 34-36.
6. Верещака В.В. Методика дослідження гемомікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви у стані спокою і при фізичних навантаженнях / В.В. Верещака, Н.М. Сидорова // Спортивна медицина. – 2007. – № 2. – С.126-132.
7. Верещака В.В. Інтегральна кількісна оцінка стану мікроциркуляції нігтьового ложа за даними капіляроскопії / В.В. Верещака, Н.М. Сидорова // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 86-93.
8. Возианова С.В. Современный взгляд на систему микроциркуляторного русла кожи и его изменения при розацеа / С.В. Возианова // Дерматологія та венерологія. – 2004. – №4(26). – С. 43-47.
9. Волкова Е.Н. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и поставке / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, А.А. Григорьева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 72-77.
10. Калюжна Л. Д. Хвороби похідних шкіри: навч. посібн. / Л. Д. Калюжна – Київ : Грамота, 2008. – 120 с.
11. Клінічні методи дослідження гемомікроциркуляторного русла : метод. рекомендації. / Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; упоряд.: В.В. Верещака, Н.М. Сидорова, Л.Д. Калюжна. – К.: Наук. думка, 2008. – 43 с.
12. Корольова Ж.В. Корекція порушень швидкості кровотоку у хворих на неуточнену інфекцію підшкірної клітковини / Ж.В. Корольова, В.В. Верещака // Дерматологія та венерологія. – 2010. – №4(50). – С. 61-65.
13. Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.
14. Мавров И.И. Микроциркуляция при дерматозах / И.И. Мавров, Б.И. Каруна – К.: Здоров'я, 1985. – 136 с.
15. Малая Л.Т. Микроциркуляция в кардиологии / Л.Т. Малая, И.Ю. Микляев, П.Т. Кравчук – Харьков: Высшая школа, 1977. – 232 с.

16. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови / Г.И. Мчедлишвили – Л.: Наука, 1989. – 296 с.
17. Огурцова А.Н. Критерии оценки степени тяжести в выборе тактики лечения угревой болезни / А.Н. Огурцова // Дерматология та венерология. – 2004. – №1(23). – С. 45-49.
18. Потекаев Н.Н. Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева. – М.: Бином, 2007. – 231 с.
19. Семенец О.Н. Методи обробки та прийняття рішень при аналізі стану мікроциркуляції кон'юнктиви ока: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. / О.Н. Семенец – Тернопіль, 2006. – 21 с.
20. Смирнов И.Ю. Состояние потока крови в микрососудах бульбарной конъюнктивы глазного яблока / И.Ю. Смирнов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – №4(40) – С. 38-41.
21. Степаненко В.І. Акне та акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз): стратегія комплексної етапної терапії / В.І. Степаненко, А.В. Клименко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010.– №1. – С. 86-96.
22. Хугаева В.К. Методы прижизненного изучения микроциркуляции кожи / В.К. Хугаева, А.В. Ардасенов, С.Б. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2003. – № 1. – С. 8-16.
23. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М.Чернух, П.Н. Александров, О.В.Алексеев – 2-е изд. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
24. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза / Н.Б. Шульпина– Москва: Медицина, 1966. – 287 с.
25. Bowe W.P. Acne vulgaris: the role of oxidative stress and the potential therapeutic value of local and systemic antioxidants / W.P. Bowe, N. Patel, A.C. Logan // Journal of Drugs in Dermatology. – Vol. 11, №6. – 2012. – P. 742-746.
26. Bhate K. Epidemiology of acne vulgaris / K. Bhate, H.C. Williams // The British Journal of Dermatology. – Vol. 168, №3. – 2013. – P. 474-485.
27. Fawcett R. S. Nail Abnormalities: Clues to Systemic Disease / R. S. Fawcett, S. Linford, D. L. Stulberg // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol. 69. – P. 1417-1424.
28. Harper J.C. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris / Harper J.C. // Journal of American Dermatology – 2004. – Vol. 51, № 1. – P. 536-538.
29. Kamangar F. Acne in the adult female patient : a practical approach / F. Kamangar, K. Shinkai // International Journal of Dermatology. – Vol. 51, №10. – 2012. – P. 1162-1174.
30. Knor T. The pathogenesis of acne / T. Knor // Acta. Dermatovenerol.Croat. – 2005. – Vol. 13, №1. – P. 44-49.
31. Knutsen-Larson S. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment / S. Knutsen-Larson, A.L. Dawson, C.A. Dunnick [et al.] // Dermatologic Clinics. – Vol. 30, №1. – 2012. – P. 99-106.
32. Schmid-Schobein G. W. Molecular basis for microcirculatory / G. W. Schmid-Schobein, D.Neil Grainger // Disorders, Springer-Verlag, France, Paris – 2006. – 640 p.
33. Shaheen B. Acne sans P. acnes / B. Shaheen, M. Gonzalez // Journal of the European Academy Dermatology and Venerology. – Vol. 27, №1. – 2013. – P.11-21.
34. Williams H.C. Acne vulgaris / H.C. Williams, R.P. Dellavalle, S. Garner // Lancet. – 2012. – P. 361-372.
35. Zouboulis C.C. What is the pathogenesis of acne? / C.C. Zouboulis, A. Eady, M. Philpott [et al.] // Exp. Dermatol. – 2005. – Vol. 14, №2. – P. 143-152.

**СОСТОЯНИЕ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО
РУСЛА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ
УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Гулей Л.О.

*Буковинский государственный
медицинский университет*

Резюме. В данной статье рассматриваются особенности состояния микроциркуляторного русла у женщин репродуктивного возраста больных угревой болезнью. Состояние микроциркуляции изучали на двух уровнях – системном и локальном, а именно с помощью микроскопии бульбарной конъюнктивы и капилляроскопии ногтевого ложе. Полученные данные свидетельствуют о том, что при угревой болезни преобладают не системные, а периферические микроциркуляторные изменения, в виде уменьшения диаметра (у 57,7%), неравномерности калибра (у 65,4%), умеренной извилистости капилляров (у 96,2%), микроаневризм и микротромбозов отдельных капилляров ногтевого ложе (у 38,5%), внутрисосудистых нарушений микроциркуляции – образование монетных столбиков (у 42,3%), имеющегося сладж-синдрома II степени (у 30,8%), умеренно выраженного перикапиллярного отека (у 50,0%).

Ключевые слова: угревая болезнь, капилляроскопия ногтевого ложе, биомикроскопия бульбарной конъюнктивы.

**CONDITION OF
MICROCIRCULATORY
CHANNEL IN WOMEN OF
THE REPRODUCTIVE AGE,
SICK WITH ACNE**

Hulei L.O.

*Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi)*

Abstract. This article deals with the peculiarities of condition of microcirculatory channel in women of the reproductive age, sick with acne. The condition of microcirculation was studied at two levels: system and local, namely with the help of microscopy of bulbar conjunctiva and capillaroscopy of the nail bed. The received results show that at acne disease not system but peripheral microcirculatory disorders prevail, meaning a reduction of the diameter (in 57,7%), irregularity of caliber size (in 65,4%), moderate sinuosity of capillaries (in 96,2%), microaneurism and microthrombosis of the certain capillaries of the nail bed (in 38,5%), as well as intravascular violation of microcirculation – the formation of coin columns (in 42,3%), available sludge-syndrome of II degree (in 30,8%), moderately expressed pericappilar swelling (in 50,0%).

Key words: acne, capillaroscopy of the nail bed, microscopy of bulbar conjunctiva.

ЗАСТОСУВАННЯ ЦИФРОВОГО USB МІКРОСКОПА В ДІАГНОСТИЦІ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ

*Л.Д. Калюжна¹, О.О. Ошивалова¹,
С.П. Остапенко², Н.В. Турик³*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика¹

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» м.Київ²

Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня³

Резюме: *Серед злоякісних новоутворень рак шкіри є одним з найпоширеніших захворювань, привертаючи увагу як дерматологів, так і фахівців інших спеціальностей. Актуальним залишається пошук нових ефективних неінвазивних та атравматичних методів ранньої діагностики раку шкіри. Серед діагностичних методів особливої уваги заслуговує дерматоскопія - дослідження шкіри in vivo за допомогою збільшуючих оптичних приладів. Останнім часом для дерматоскопічного обстеження застосовуються портативні цифрові USB мікроскопи.*

Ключові слова: *рак шкіри, дерматоскопія, USB мікроскопія.*

Підвищена увага дерматовенерологів і лікарів інших спеціальностей до новоутворень шкіри пояснюється їх зростаючою поширеністю, пізньою діагностикою злоякісних форм, здатністю до метастазування. Серед злоякісних новоутворень рак шкіри залишається одним з найпоширеніших захворювань, поступаючись за частотою спостережень лише раку шлунка і легень. У структурі онкологічної захворюваності населення України рак шкіри становить від 2-2,3% (меланома шкіри) до 22,8-23,1% (немеланомні раки шкіри) [3]. Незважаючи на те, що частота меланоми шкіри займає незначний відсоток від усіх первинних злоякісних пухлин шкіри, вона відноситься до категорії найбільш агресивних пухлин, метастазуючих як лімфогенним, так і гематогенним шляхом, і є головною причиною смерті хворих у онкодерматології [1].

Візуальне розташування та вивченість передонкологічних захворювань шкіри складає гарне підґрунтя для скринінгу раку шкіри - активного і своєчасного виявлення раку на більш ранній стадії до моменту розгорнутої клінічної маніфестації. Неозброєний візуальний огляд новоутворень шкіри часто не дає можливості діагностувати рак під час стадії ранньої еволюції [2]. Поліпшення точності діагностики раку залишається областю активних досліджень.

В останні роки ведеться активний пошук нових ефективних неінвазивних та атравматичних методів ранньої діагностики злоякісних новоутворень шкіри, до яких відносяться: епілюмінісцентна мікроскопія (дерматоскопія), інфрачервонаспектроскопія, конфокальна лазерна мікроскопія, високочастотне ультразвукове дослідження шкіри, оптична когерентна томографія, флуоресцентна дерматоскопія та інші.

Серед діагностичних методів особливої уваги заслуговує дерматоскопія - дослідження шкіри *in vivo* за допомогою збільшувачих оптичних приладів. Дерматоскопія є новим, перспективним неінвазивним методом діагностики раку шкіри, який дозволяє підвищити частоту виявлення ранніх форм і значно скоротити кількість випадків невиправданого хірургічного видалення доброякісних новоутворень шкіри [5]. У порівнянні з іншими методами клінічного та інструментального обстеження, дерматоскопія, за даними ряду авторів, підвищує ефективність діагностики меланоми шкіри на 10-30% [4,5]. Однак складність розпізнавання та інтерпретації дерматоскопічних ознак вимагає від лікаря, який проводить дослідження, спеціальної підготовки та накопичення певного клінічного досвіду з онкодерматології.

Дерматоскопію новоутворень шкіри зазвичай проводять за допомогою дерматоскопів DELTA 20 (HEINE, Німеччина), EUROLIGHT® D30 (KaWe, Німеччина) або DermLite (США) [6,7].

Останнім часом для перегляду, фотографування і відеореєстрації в цифровому режимі розроблені і застосовуються портативні цифрові USB мікроскопи. Мікроскоп підключається до комп'ютера через USB кабель і не вимагає підключення до окремого носія енергії. Підсвічування об'єкта проводиться за допомогою 8-ми світлодіодів розміщених в корпусі приладу і спрямованих в зону огляду. Завдяки особливій формі держателя оптичної голівки мікроскоп завжди знаходиться на оптимальній фокусній відстані від об'єкта дослідження. У мікроскопі використовуються режими збільшень від 20X до 400X.

Застосовуються цифрові USB мікроскопи в технологічній, медичній та освітній сферах, наприклад, в ботаніці, при дослідженні мінералів і каменів, текстилю, ювелірних виробів, монет та іншого.

На наш погляд, портативні цифрові USB мікроскопи практикуючими дерматологами можуть успішно використовуватися для діагностики новоутворень шкіри. Ми використали USB мікроскопію з метою онкоскринінгу при огляді контингенту осіб, які обслуговуються в Головному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ» (м.Київ) та консультативній поліклініці Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні.

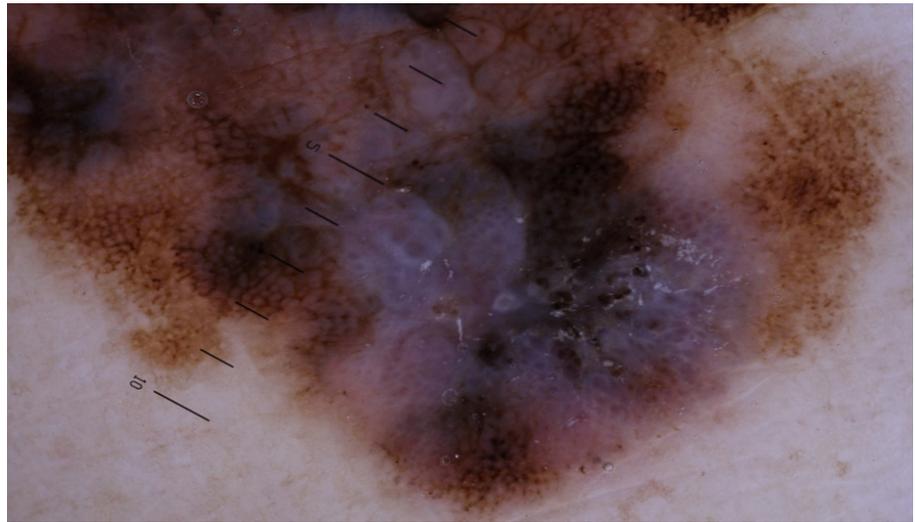
Методом USB мікроскопії нами було оглянуто 128 осіб і діагностовано наступні новоутворення шкіри: 51 випадок (39,8%) – внутрішньодермальні і диспластичні невуси, 48 випадків (37,5%) - себорейні кератоми, 12 випадків (9,4%) - гемангіоми, 8 випадків (6,25%) - базально-клітинна карцинома, 4 випадки (3,1%) - плоскоклітинна карцинома, 2 випадки (1,56%) – хвороба Боуена, 2 випадки (1,56%) - меланома і 1 випадок (0,83%) - кератоакантома.

Як приклад, наводимо деякі клінічні дані обстежених пацієнтів, зроблені USB мікроскопом (рис.1).

Таким чином, використовуючи USB мікроскоп при дерматоскопічному огляді є можливість отримати зображення не тільки клінічної картини новоутворення (макрознімок цифровою камерою), а і дерматоскопічної характеристики новоутворення при збільшенні від 20X до 400X (мікрознімок) з послідуочим аналізом цифрового зображення.

Практичне застосування USB мікроскопії в дерматоонкології дозволяє підвищити якість онкоскринінгу. Враховуючи портативність, простоту використання, наявність повного набору функцій, необхідних для огляду і отримання якісних зображень, а також беручи до уваги невисоку вартість, вважаємо за доцільне широке застосування портативного USB мікроскопа в діагностиці новоутворень шкіри.

Меланома



Себорейний кератоз



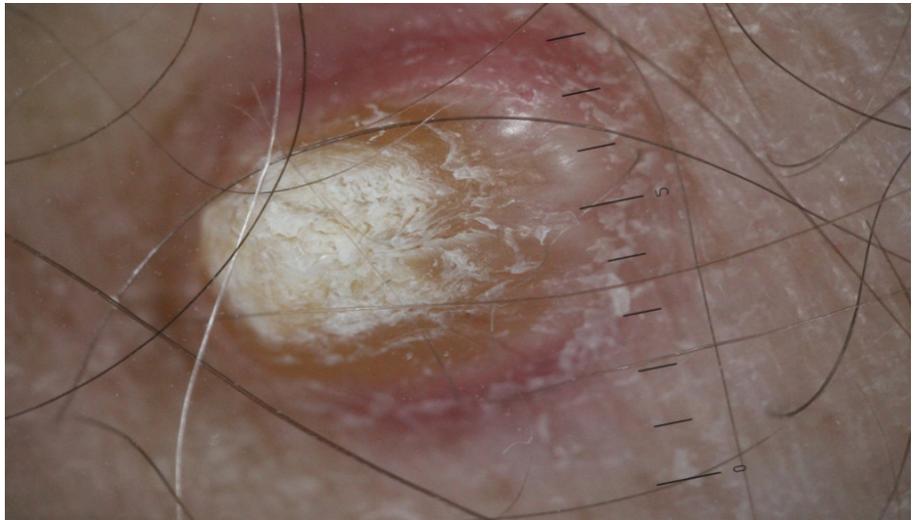
Внутрішньо-дермальний невоклітинний неvus



Базально-клітинна
карцинома



Кератоакантома



Диспластичний
невус

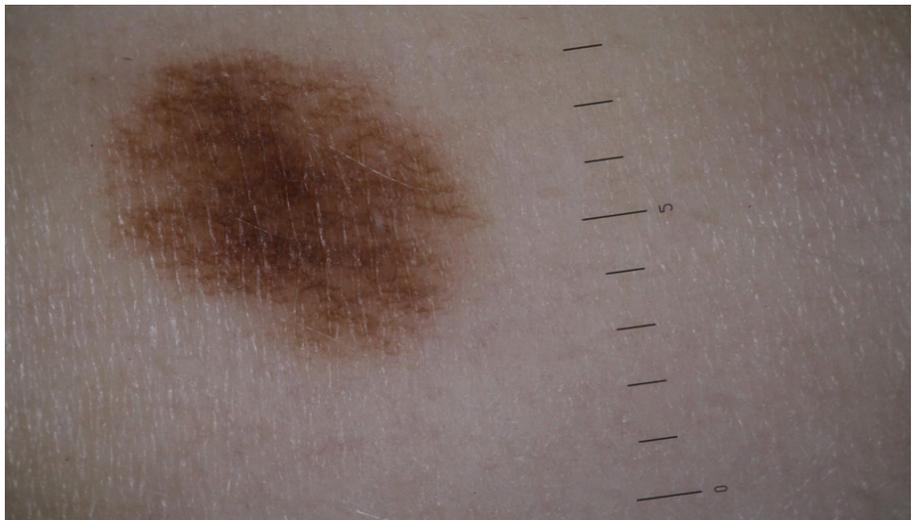


Рис.1. USB мікроскопія новоутворень шкіри (фото авторів).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи: Атлас/ И.А.Ламоткин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 166с.: ил.
2. Молочков В.А., Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С. Эпителиальные опухоли кожи / В.А.Молочков, А.В.Молочков, А.Н.Хлебникова, Ж.С. Кунцевич. – М.: Издательство БИНОМ. – 2012. – 224 с.: илл.
3. Федоренко З.П. Контингенти хворих на злоякісні новоутворення в Україні – оцінка повноти та якості інформації /З.П.Федоренко // Журнал «Клінічна онкологія». – 2011. – №3 (3). – С.4-8.
4. Boldrick J.C., Layton C. J., Nguyen J., Swetter S. M. Evaluation of digital dermoscopy in a pigmented lesion clinic: Clinician versus computer assessment of malignancy risk / J.C. Boldrick, C. J. Layton, J. Nguyen, S. M. Swetter // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2007. – Vol. 56, Issue 3. – P. 417-421.
5. Breitbart E.W., Waldmann A., Nolte S., Capellaro M. Systematic skin cancer screening in Northern Germany / E.W. Breitbart, A. Waldmann, S. Nolte, M. Capellaro // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2013. – Vol. 66, Issue 2. – P. 201-211.
6. Hashemi P., Pulitzer M. P., Scope A., Kovalyshyn I. et al. Langerhans cells and melanocytes share similar morphologic features under in vivo reflectance confocal microscopy: A challenge for melanoma diagnosis / P.Hashemi, M. P. Pulitzer, A. Scope, I. Kovalyshyn, et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2012. – Vol. 66, Issue 3. – P. 452-462.
7. Pellacani G., Farnetani F., Gonzalez S., Longo C. et al. In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: A pilot study / G. Pellacani, F. Farnetani, S. Gonzalez, C.Longo et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2012. – Vol. 66, Issue 3. – P. e109-e121.

**ПРИМЕНЕНИЕ
ЦИФРОВОГО USB
МИКРОСКОПА
В ДИАГНОСТИКЕ
НОВООБРАЗОВАНИЙ
КОЖИ**

**Калюжная Л.Д.¹,
Ошивалова Е.А.¹,
Остапенко С.П.²,
Турик Н.В.³**

*Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П. Л. Шупика¹*

*Главный военно-медицинский
клинический центр «ГВКГ» г.Киев²*

*Киевская городская клиническая
кожно-венерологическая больница³*

Резюме: Среди злокачественных новообразований рак кожи является одним из самых распространенных заболеваний, привлекая внимание как дерматологов, так и врачей других специальностей. Актуальным остается поиск новых эффективных неинвазивных и атравматических методов ранней диагностики рака кожи. Среди диагностических методов особого внимания заслуживает дерматоскопия - исследование кожи *in vivo* с помощью увеличительных оптических приборов. В последнее время для дерматоскопического обследования применяются портативные цифровые USB микроскопы.

Ключевые слова: рак кожи, дерматоскопия, USB микроскопия.

**APPLICATION
OF DIGITAL USB
MICROSCOPE
IN THE DIAGNOSIS
OF SKIN
TUMORS**

**Kaljuzhnaja L.D.¹,
Oshyvalova E.A.¹,
Ostapenko S.P.²,
Turik N.V.³**

*National medical academy
of postgraduate education
named P. L. Shupyk¹*

*Main military medical clinical
centre «ММКН», Kiev²*

*Kyiv city clinical dermatological
and venerological hospital³*

Abstract: Among the malignant tumors skin cancer is one of the most common diseases, attracting the attention of dermatologists and other physicians. There is a continuous search for new and effective non-invasive and atraumatic methods of early diagnosis of skin cancer. Among the diagnostic methods dermoscopy (a study of skin *in vivo* using magnifying optical instruments) deserves special attention. In recent years portable digital USB microscopes are used to dermoscopy survey.

Key words: skin cancer, dermoscopy, USB microscope.

ВЛИЯНИЕ ПЕЛОИДОВ И РАПЫ САКСКОГО ОЗЕРА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ БЛЯШЕЧНЫМ ПСОРИАЗОМ

М.Ю. Кузнецова

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского»*

Резюме. *Изучено влияние лечения пелоидами и рапой Сакского озера на показатели Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета у 30 больных бляшечным псориазом в стационарной активной стадии. Показано, что клиническая эффективность пелоидо-бальнеотерапии при псориазе тесно связана с выраженным иммуномодулирующим воздействием пелоидов и рапы Сакского озера на Т-клеточное и В-клеточное звенья иммунитета.*

Ключевые слова: *псориаз, иммунитет, пелоидотерапия.*

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов, с хроническим рецидивирующим течением, до конца не изученными этиологией и патогенезом заболевания и с четкой регионарно-этнической дифференциацией распространенности. В общей структуре кожных болезней псориазом страдает от 2% до 10% населения планеты: в России, США до 2%. Европе – 4%, в Украине на долю данного заболевания приходится - 3% (1,5 миллиона населения) [1, 11, 21, 23, 25, 26].

Современные научные данные указывают на иммунологическую природу псориазической болезни с генетическими и средовыми составляющими [2, 11,12,26] Доказано, что иммунопатогенез псориаза инициируется активацией Т-лимфоцитов дендритными эпидермальными клетками при участии секретируемых ими хемокинов и цитокинов (IL-12, IL-23 и др.) [11,13, 26, 27]. Установ-

лено, что присутствующие в коже Т-хелперы 1 типа (Th-1), которые продуцируют цитокины TNF-α и ИЛ-2, обеспечивают клеточно-опосредованный иммунный ответ; открытый новый подтип Т-хелперов Th-17, синтезирующих цитокины IL-17 и IL-22, тесно связан с развитием аутоиммунных процессов; Т-хелперы Th-2 типа, продуцирующие цитокины IL-4, IL-9, IL-10, IL-13 приводят к развитию гуморального иммунного ответа [4, 11, 12, 27, 30]. В результате сложного каскада иммунных взаимодействий специфических молекулярных структур происходит ремоделирование эпидермиса в виде гиперпролиферации, aberrантной дифференцировки кератиноцитов, ускоренного ангиогенеза с развитием воспалительной инфильтрации кожи в зоне псориазического поражения лейкоцитами, макрофагами, Т-клетками [1, 9, 12, 13, 14, 24,]. Итоги изучения механизмов регуляции экспрессии генов и идентификации ряда

патогенетически значимых цитокинов позволили включить в протоколы лечения псориаза применение новейших эффективных препаратов - биологических модификаторов иммунного ответа: специфических моноклональных антител, блокаторов патогенетически значимых интерлейкинов, антагонистов растворимых рецепторов [11, 21, 24, 28, 30].

В некоторых случаях биологические препараты и ранее известные традиционные базовые препараты имеют ряд ограничений в применении и могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Поэтому, несмотря на большой арсенал медикаментозных средств, обострение псориаза не всегда удается купировать быстро и эффективно [1, 7, 8, 16, 20, 25]. Так как псориаз является хроническим рецидивирующим заболеванием, совершенствование методов долговременной эффективной и безопасной терапии продолжает быть актуальным. Многочисленными исследованиями доказано, что курортные лечебные факторы являются важной альтернативой медикаментозным методам лечения [1, 7, 8, 15, 16, 17, 18]. В этом аспекте большой интерес представляет использование пелоидов и рапы рассольных водоемов, эффективность которых продемонстрирована при лечении хронических дерматозов. Эти факторы оказывают быстрый и выраженный лечебно-реабилитационный эффект, что способствует сокращению приема фармакологических препаратов и уменьшает вероятность развития побочных эффектов и осложнений [1, 7, 8, 19, 20].

Считается, что в терапевтических целях наиболее целесообразно применять природные факторы местных рекреационных зон, так как изменение климато-географического положения больного псориазом требует адаптации организма и реадaptации после возвращения с курорта [1, 3, 15, 16, 18, 19, 20]. В Крыму это предполагает использование природных факторов озера Саки, находящегося вблизи Западного побережья Черного моря. Среди 26 месторождений лечебной грязи и высокоминерализованных водоемов, расположенных в Крыму, Сакское озе-

ро является самым известным действующим месторождением иловых, сульфидных, соленасыщенных пелоидов и рапы. Уже в 1828 году здесь был открыт один из первых в мире грязевых курортов, ставшим в последствии основоположником классической научной школы пелоидотерапии [3, 9, 19]. Сакское озеро является единственным грязевым и рассольным водоемом Крыма и Украины, где функционирует постоянный мониторинг качества природных, лечебных ресурсов со стороны Сакской гидрогеологической режимно-эксплуатационной станции [3, 4, 10, 9, 18]. Качество кондиции пелоидов соответствуют критериям оценки, утвержденной Министерством Здравоохранения Украины [17].

По химическому составу и содержанию биологически активных компонентов грязь и рапа озера Саки являются эталоном в своем типе и не имеют аналогов, что обуславливает их высокие лечебные свойства [4, 10, 17, 18]. Химический состав пелоидов Сакского озера (мг на 100 г грязи): насыщенные жирные кислоты - 203, ненасыщенные жирные кислоты - 1050, стероиды - 148, фосфолипиды - 176, витамины - 6,84, аминокислоты - 6,2, сульфиды - 0,50, сероводород - 20, йод - 0,06, карбонаты кальция - 22,65, минералы - 200 г/л, рН - 7,39. В результате многочисленных исследований доказано, что по содержанию органических веществ, ряда микроэлементов (газообразные сульфиды, аминокислоты, гуминовые кислоты, жирные кислоты, витамины) и рН среды Сакские пелоиды во много раз превосходят зарубежные аналоги - в частности, озера Мертвого моря [10, 17, 18].

Все выше перечисленное диктует необходимость научного обоснования и доказательства клинической эффективности лечения пелоидами и рапой Сакского месторождения больных псориазом. В доступной литературе нам не удалось найти исследований, посвященных оценке эффективности применения лечебной грязи и рапы Сакского озера для лечения больных псориазом, и анализу влияния этих факторов на иммунопатогенетические механизмы данного заболевания. В связи с этим целью данной работы являлось из-

учение эффективности использования высокоминерализованных иловых сульфидных пелоидов и рапы Сакского озера для лечения больных бляшечным псориазом в стационарно активной стадии с учетом иммунологических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 30 больных (12 женщин и 18 мужчин) бляшечным псориазом стационарно активной стадией (индекс PASI $15,33 \pm 1,15$), в возрасте от 25 до 65 лет, с давностью заболевания от 5 до 22 лет, проходивших санаторно-курортное лечение на базе Сакского центрального военного клинического санатория имени Н.И. Пирогова. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей (11 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 25 до 65 лет, без сопутствующей острой патологии и кожных заболеваний. На основании клинико-морфологической картины у обследованных больных оценивали дерматологический статус с последующим расчетом индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Среднее значение индекса составило $15,33 \pm 1,15$. У данных больных был выявлен распространенный кожный процесс, который характеризовался наличием папул и крупных инфильтрированных, сливных бляшек, с мелко и крупнопластинчатым шелушением, от яркого до сине-багрового цвета, диссеминирующих на кожу туловища и конечностей.

Для оценки степени негативного влияния псориаза на различные аспекты жизни больного был применен модифицированный вариант дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Индекс ДИКЖ разработан Finlay A.G. (Dermatology Life Quality Index) [13] и является анамнестической анкетой, которая состоит из 10 вопросов, адресованных конкретному больному на данный отрезок времени. У обследованных больных индекс ДИКЖ варьировал от 8 до 25 баллов, со средним значением $16,6 \pm 2,4$, что соответствовало средней степени влияния заболева-

ния на качество жизни больного. У 12 больных (40,0 %) были выражены субъективные ощущения в виде зуда, жжения кожи различной интенсивности; умеренные проблемы в общественной и личной жизни имелись у 11 больных (36,7 %); сложности в общении с друзьями и родственниками отмечали 5 больных (16,7 %); недомогание и общую слабость отмечали 2 больных (6,7 %).

Все больные, поступившие на санаторно-курортное лечение, получали лечение иловыми средне-сульфидными гязями в виде аппликаций на туловище и конечности, исключая левую, переднюю половину грудной клетки, при температуре (38–40)°С, с экспозицией (15–20) минут, через день, получая на курс 14 процедур с расходом гязи (70–80) кг. Бальнеотерапия предусматривала прием высококонцентрированных хлоридно-натриевых минеральных ванн в разведении до 40 г/л, при температуре (37–38)°С, в течение 15 мин через день, на курс - 14 процедур. Лечение гязью и ваннами с минеральной водой сочетали с купанием в море и озере в весенне-летний период. Применение локальных и системных стероидов было исключено, некоторые больные продолжали использовать индифферентные и редуцирующие мази.

Перед началом санаторно-курортного лечения и после его окончания у всех больных псориазом оценивали состояние Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (ПК) проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии. Выделение лейкоцитов из образцов ПК осуществляли разрушением эритроцитов лизирующим раствором на основе хлорида аммония [5]. Для двухпараметрического иммунофлуоресцентного окрашивания лимфоцитов использовали коммерческие конъюгаты моноклональных антител фирмы Diaclone (France): (анти-CD3)-FITC/(анти-CD19)-PE; (анти-CD4)-FITC/(анти-CD8)-PE; (анти-CD3)-FITC/(анти-HLA-DR)-PE; (анти-CD3)-FITC/(анти-CD16+CD56)-PE. Образцы, подготовленные в соответствии с рекомендациями произво-

дителя указанных конъюгатов моноклональных антител, анализировали на проточном лазерном цитофлуориметре PASIII (Partec GmbH, Munster, Germany). Для сбора и обработки данных применяли программное обеспечение Partec FloMax V. 2.4d (Partec GmbH, Munster, Germany).

Концентрацию общих иммуноглобулинов классов А, М и G в крови определяли микротурбидиметрическим методом с использованием моноспецифических овечьих антисывороток к IgA, IgM и IgG человека (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.И. Гамалеи; Москва, Россия) и контрольной сыворотки крови человека (НИИ эпидемиологии и микробиологии; Нижний Новгород, Россия) [6].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Для оценки достоверности различий показателей между независимыми выборками использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Достоверность изменений показателей в группе больных псориазом в ходе лечения оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных больных был диагностирован распространенный бляшечный псориаз, стационарно активная стадия (индекс PASI $15,33 \pm 1,15$), клинически прояв-

ляющийся в виде ограниченных очагов, с умеренно выраженным воспалением кожи. Обострение заболевания в зимний период отмечалось у 22 больных (73,3 %) псориазом, в весенне-летний период - у 8 пациентов (26,7 %). Большинство обследованных больных ранее получало различные курсы лечения по поводу псориаза в амбулаторных (27 человек, 90,0 %) и стационарных (3 человека, 10,0 %) условиях. Установлено, что у 24 больных (80,0 %) продолжительность ремиссии заболевания была кратковременной и в среднем составляла ($5,4 \pm 1,5$) месяца в году. Была выявлена следующая сопутствующая патология: хронический гастродуоденит – 9 человек (30,0 %), холецисто-панкреатит – 4 человека (13,3 %), гипертоническая болезнь – 3 человека (10,0 %), хронический бронхит – 3 человека (10,0 %), хронический пиелонефрит – 4 человека (13,3 %), заболевания лимфоузлов – 6 человек (20,0 %). Анализ преимущественной локализации псориазных высыпаний показал, что у 25 больных (83,3%) отмечается поражение кожи туловища, верхних конечностей - у 12 (40,0 %), нижних конечностей у 18 (60,0 %), разгибательных поверхностей локтевых и ножных суставов у 17 (56,7 %), кожи ладоней и подошв у 2 (6,7 %), волосистой части головы у 3 (10,0 %).

Для оценки клинической эффективности пелоидо-бальнеотерапии и степени тяжести течения заболевания у обследованных больных была изучена динамика изменений индексов PASI и ДИКЖ в процессе санаторно-курортного лечения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика индексов PASI и дерматологического индекса качества жизни у больных бляшечным псориазом под влиянием лечебной грязи и рапы Сакского озера ($M \pm m$)

Стадия	PASI	ДИКЖ
До лечения, n=30	$15,33 \pm 1,15$	$16,6 \pm 1,8$
7 день лечения, n=30	$10,44 \pm 1,91$ $p < 0,05$	$9,4 \pm 1,2$ $p < 0,05$
14 день лечения, n=30	$4,02 \pm 1,47$ $p < 0,01$	$5,8 \pm 1,1$ $p < 0,01$

Примечание. p - достоверность различий по сравнению с значением показателя до лечения.

Из полученных данных следует, что в процессе санаторно-курортного лечения пелоидами и ваннами с минеральной водой у всех 30 обследованных больных, которые поступили в санаторий в стационарной стадии заболевания, отмечалась положительная динамика клинико-морфологических показателей. Это проявляется в достоверном снижении индекса PASI к концу первой недели лечения в среднем на 31,9 % и к окончанию лечения в среднем на 73,8 %. Выявлено, что уже после принятия 5-7 процедур лечебной грязи и минеральных ванн у всех больных наблюдалось снижение интенсивности эритемы и инфильтрации бляшки с последующим ее уплощением и уменьшением шелушения. У 18 больных наблюдалось формирование псевдоатрофического венчика Воронова. У 3 больных уже к 7 дню принятия пелоидо-бальнеотерапии диагностирован переход в стадию регрессии со снижением индекса PASI в среднем на 54,9 %. К 14 дню (окончание курса санаторно-курортного лечения) у большинства больных эритема и инфильтрация были выражены незначительно и к концу курса лечения исчезли полностью,

шелушение уменьшалось. В местах разрешения элементов сформировались участки гипопигментации.

Результаты пелоидо-бальнеолечения у больных бляшечным псориазом оценивали по следующим критериям: клиническое выздоровление, значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта от проводимой терапии, ухудшение (Табл. 2). Из представленных в таблице 2 данных следует, что уже к 7 дню принятия лечебных грязей и ванн с минеральной водой у 3 пациентов (10,0 %) было выявлено значительное улучшение, а у 27 больных (90,0 %) - улучшение. Более выраженный клинический эффект бальнеопелоидотерапии отмечался к 14 дню окончания лечения, когда у 7 больных (23,3 %) было достигнуто "клиническое выздоровление", "значительное улучшение" отмечено у 20 пациентов (66,7 %) против 3 больных (10,0 %) на первой неделе, а у 3 больных (10,0 %) диагностировано "улучшение" течения псориаза. Необходимо отметить, что у всех обследованных больных не было случаев отсутствия эффекта и ухудшения клинической картины заболевания от данных методов лечения.

Таблица 2

Клиническая эффективность пелоидо-бальнеотерапии у больных бляшечным псориазом

Эффективность терапии	7 день лечения (n=30)	14 день лечения (n=30)
Клиническое выздоровление	-----	7 (23,3%)
Значительное улучшение	3 (10%)	20 (66,6%)
Улучшение	27 (90%)	3 (10%)
Ухудшение	Отсутствовало	Отсутствовало
Отсутствие эффекта	Не отмечалось	Не отмечалось

Лечение природными факторами Сакского озера сопровождалась улучшением качества жизни у всех обследованных больных псориазом, на что указывает достоверное снижение индекса ДИКЖ на 7 и 14 день санаторно-курортного лечения в среднем соответственно на 43,4 % и 65,1 % по сравнению со значением этого показателя до начала лечения. Таким образом, в результате 14-дневного курса санаторно-курортного лечения у всех пациентов

отмечено позитивное влияние лечебной грязи и ванн с минеральной водой на клиническую картину заболевания, с редукцией индекса PASI в среднем на 73,8 %, что указывает на высокую клиническую эффективность данного метода лечения псориаза.

Влияние лечения пелоидами и рапой озера Саки на показатели Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета у больных псориазом представлено в таблицах 3 и 4.

Установлено, что у обследованных больных псориазом до лечения наблюдаются выраженные нарушения Т-клеточного звена иммунитета, которые характеризуются достоверным снижением содержания в ПК Т-лимфоцитов (в среднем соответственно на 20,1 %), уменьшением численности субпопуляций Т-хелперов и естественных Т-киллеров (в среднем соответственно на 29,4 % и 65,1 %), а также падением иммунорегуляторного индекса (в среднем на 31,7 %) по сравнению с нормальными значениями этих показателей. Вместе с тем у больных псориазом до лечения было существенно снижено количество

активированных Т-лимфоцитов (в среднем на 65,1 %) ниже, чем у здоровых людей). Уменьшение экспрессии активационных маркеров Т-лимфоцитами сопровождается иммунодефицитное состояние и является индикатором наличия хронических инфекций у больных псориазом [17, 27, 34]. Кроме того, у больных псориазом до лечения выявлены определенные нарушения В-клеточного звена иммунитета, которые проявляются в виде достоверного падения концентрации в крови общих IgA и IgM (в среднем соответственно на 19,9 % и 40,6 % по сравнению с нормальными значениями этих показателей).

Таблица 3

Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных псориазом в процессе бальнео-пелоидотерапии (M±m)

Показатель	Больные псориазом, n=30		Здоровые люди, n=25
	До лечения	После лечения	
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), %	57,03±3,17 * p<0,01	64,19±2,25 p<0,05 p1<0,05	71,35±2,46
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	28,42±2,35 p<0,05	33,41±2,22 p<0,05 p1<0,05	40,28±3,17
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	33,96±2,68 p>0,05	34,23±3,08 p>0,05 p1>0,05	32,72±2,31
Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	0,84±0,09 p<0,05	0,98±0,08 p<0,05 p1>0,05	1,23±0,11
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺), %	1,10±0,27 p<0,05	1,73±0,19 p<0,05 p1<0,05	2,38±0,14
NK-клетки (CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺), %	10,33±1,24 p<0,05	11,04±1,52 p>0,05 p1>0,05	11,44±1,19
Естественные Т-киллеры (CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺), %	2,27±0,45 p<0,05	4,45±0,49 p<0,05 p1<0,05	6,51±1,02
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	10,34±2,79 p>0,05	11,82±3,14 p>0,05 p1>0,05	12,73±3,34

Примечание. p – достоверность различий показателей по сравнению с группой здоровых людей, p1 - достоверность различий показателей до и после лечения.

После окончания курса пелоидо-бальнеотерапии у больных псориазом отмечена четко выраженная положительная динамика исследуемых показателей Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета (Табл. 3). Содержание Т-лимфоцитов в ПК достоверно повысилось в среднем на 12,6%, однако по сравнению с нормальным значением

этот показатель продолжал оставаться достоверно пониженным в среднем на 10,0 %. Численность субпопуляций Т-хелперов, естественных Т-киллеров и активированных Т-лимфоцитов также достоверно возросла в среднем соответственно на 17,6%, 96,0% и 57,3%.

Таблица 4

Изменение концентрации общих иммуноглобулинов разных классов в крови больных псориазом в процессе бальнео-пелоидотерапии (M±m)

Общие иммуноглобулины, г/л	Больные псориазом, n=30		Здоровые люди, n=25
	До лечения	После лечения	
IgA	2,09±0,17 p<0,05	2,45±0,18 p<0,05 p1>0,05	2,61±0,22
IgM	1,04±0,27 p<0,05	1,73±0,33 p>0,05 p1<0,05	1,75±0,18
IgG	10,03±0,45 p>0,05	11,18±0,49 p>0,05 p1<0,05	10,78±0,62

Примечание. p - достоверность различий показателей по сравнению с группой здоровых людей, p1 - достоверность различий показателей до и после лечения.

Вместе с тем следует отметить, что полной нормализации указанных показателей не произошло, и по сравнению со здоровыми людьми содержание Т-хелперов, естественных Т-киллеров и активированных Т-лимфоцитов у больных псориазом после лечения все еще оставалось достоверно сниженным в среднем на 17,1%, 31,6% и 27,3%. В тоже время иммунорегуляторный индекс у больных псориазом после лечения достоверно повысился в среднем на 16,7% и уже не отличался от нормального значения для этого показателя. Кроме того, после лечения пелоидами и рапой озера Саки у больных псориазом достоверно повысилась концентрация общего IgA, IgM и IgG в крови (в среднем соответственно на 17,2%, 66,4% и 11,5%), что привело к нормализации состояния гуморального звена иммунитета. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о

том, что клиническая эффективность пелоидо-бальнеотерапии при псориазе тесно связана с выраженным иммуномодулирующим воздействием пелоидов и рапы Сакского озера на Т-клеточное и В-клеточное звенья иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Пелоиды и рапа Сакского озера оказывают выраженное иммуномодулирующее действие на Т-клеточное и В-клеточное звенья иммунитета больных бляшечным псориазом, что проявляется в достоверном увеличении содержания в крови Т-лимфоцитов, возрастании числа Т-хелперов, естественных Т-киллеров и активированных Т-лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса и концентрации в крови общих иммуноглобулинов классов А, М и G. С учетом

этого пелоидо-бальнеотерапия может быть рекомендована к использованию в качестве иммуномодулирующей терапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий больных псориазической болезнью.

2. Выявленная нами положительная динамика клинической картины заболевания с существенной редукцией индекса PASI к окончанию курса лечения доказывает высо-

кую клиническую эффективность пелоидо-бальнеотерапии на курорте Сакского озера у больных псориазом. Данный метод лечения является патогенетически обоснованным, безопасным, хорошо переносится больными, приводит к быстрому регрессу клинико-морфологических симптомов заболевания, что в целом улучшает качество жизни больных псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрашко Ю.В. Терапевтическая и липидонормализующее действие курортных факторов Солотвино при псориазе: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Ю.В. Андрашко. – К., 2003. – 45 с.
2. Андрашко Ю.В. Современные подходы к этапной наружной терапии при псориазе / Ю.В. Андрашко, Б.В. Литвиненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – №1. – С.16-19.
3. Багров Н.В. Новые подходы к использованию рекреационного потенциала Крыма / Н.В. Багров // Проблемы экологии и рекреации Азово-Черноморского рекреационного региона. – Симферополь: Таврида, 1995. – 26 с.
4. Вериго А. История Сакского озера и Сакского курорта / А. Вериго. – К., 2010. – 26 с.
5. Гордиенко А.И. Дальнейшее изучение свойств хаотропно модифицированных иммуноглобулинов / А.И. Гордиенко, Н.В. Химич // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т.12, №4 – С. 222-227.
6. Гордієнко А.І. Метод визначення концентрації імуноглобулінів основних класів у сироватці крові. / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов, Н.В. Хіміч. // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, №255. – К.: УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ, 2011. – С.1-4.
7. Гусаров И.И. Сравнение поступления сероводорода и гидросульфида иона через кожу в организм из сероводородных ванн / И.И. Гусаров // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2000. – №6. – С.27-31.
8. Дацковский Я.С. Лечение псориаза концентрированным бром-йодным рассолом: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Я.С. Дацковский. – К., 2005. – 37 с.
9. Дранник Е.В. Клиническая иммунология и аллергология / Е.В. Дранник. – К., 2003. – С.65-67.
10. Загайко А.Н. Сравнительная характеристика грязей Мертвого моря и озера Саки / А.Н. Загайко, Н.В. Шишкина. – Харьков, 2003. – 30 с.
11. Корсунская И.М. Стратегия терапии псориазической болезни / И.М. Корсунская. – К., 2008. – 234 с.
12. Кочергин Н.Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита: дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Н.Г. Кочергин. – М., 2001. – 126 с.
13. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Дж. Ф. Николас // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.35-47.

14. Кунгуров Н.В. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных распространенным псориазом при наличии у них признаков иммунодефицитного состояния / Н.В. Кунгуров // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – №2. – С.33-38.

15. Маньшина Н.В. Восстановительное лечение на святой Земле / Н.В. Маньшина // Курортные ведомости. – 2007. – №2. – С.41.

16. Меньшикова Л.В. Климатотерапия на Мертвом море – высокоэффективный метод лечения псориаза / Л.В. Меньшикова // Дерматология и венерология. – 2001. – №4. – С. 16-18.

17. Порядок здійснення медико-біологічної оцінки якості й цінності природних лікувальних ресурсів, визначення методів їхнього використання: Наказ МОЗ України №243 від 02.06. 2003 р.

18. Хохлов В.А. Целебные бальзамы Сакского озера / В.А. Хохлов . – Саки, 2010. – 34 с.

19. Цогцэцэг Ааюуш. Результаты климатотерапии больных с хроническими дерматозами на курорте Авара: дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Цогцэцэг Ааюуш. – Тосон, 2009. – 145 с.

20. Carbaio I.M. Biophysical skineffects of peloids according to the maturity time. / I.M. Carbaio, I. Corviehoat. – 2012. – P. 273-290.

21. Celfand J.M. Porter Puvalence and treatment of psoriasis United Kingdom. A population. – Based study / J.M. Celfand, R. Weinstein // Am. Dermatology. – 2009. – Vol. 141, N11. – P. 1537-1541.

22. Chan I.R. Insulates epidermal hyperplazya via TNF and IL- 20R2 dependent mechanism with implication for psoriasis / I.R. Chan, W. Blumenschein // J. Exp. Medicina. – 2006. – Vol.203, N 12. – P. 2577-2584.

23. Cozzi F. Clinical effects of mud-bath therapy in patient psoriatic arthritis treated with TNF inhibitor/ F. Cozzi, B. Raffeine // 15 MH 38 Word Congress Lanjaron. – Granada, 2012. – P.149-160.

24. Criffits C.E. Patogenesis and clinical psoriasis /C.E. Criffits, J.N. Barker // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 263-282 .

25. Hondak E. The effect of climatotherapy at the Dead Sea in treaty psoriasis vulgare an immunopathogenesy study / E. Hondak, A.B. Gottied // Proceeding symptoms of psoriasis at the Dead Sea. – Israel, 2009. – P.9.

26. Krueger J.C. Two consideration for patient with psoriasis and their clinicans / J.C. Krueger, S.R. Feldman // Am. Academy Dermatology. – 2007. – Vol.43. – P. 281-285.

27. Lowes M.A. Psoriasis vulgaris lesions contain discute population of Th1 and Th 17 cell / M.A. Lowes, T. Kikuchi // J. Invest. Dermatology. – 2008. – Vol. 128, N5. – P. 207-211.

28. Menter C.A. Adalimumab therapy to the moderate and severe psoriasis / C.A. Menter // Lancet. – 2008. – Vol.58, N1. – P. 106-115.

29. Menter C.A. Current and future management of psoriasis / C.A. Menter, C.E. Griffiths // Lancet. – 2007. – Vol. 57. – P. 370-384.

30. Reich K. Infliximab induction and maintenance for therapy moderate-to-severe psoriasis / K. Reich, F. Nester, K. Papp // Lancet. – 2005. – Vol. 306. – P. 1367-1374.

31. Witowski J. IL-17 isintraepitonal neutrophil through the release of G.P.O. alfa chemokine from mesothelial cell / J. Witowski, K. Boniface // J. Immunolog. – 2007. – Vol. 165, N10. – P. 5814-5821.

**ВПЛИВ ПЕЛОЇДОВ І РОПИ
САКСЬКОГО ОЗЕРА НА
КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ
І СТАН ІМУНІТЕТУ У
ХВОРИХ БЛЯШКОВИМ
ПСОРИАЗОМ**

Кузнецова М.Ю.

*ДУ «Кримський державний медичний
університет імені С.І. Георгієвського»*

Резюме. *Вивчено вплив лікування пілоїдами й ропю Сакського озера на показники Т-клітинної й В-клітинної ланки імунітету у 30 хворих бляшковим псоріазом у стаціонарній активній стадії. Показано, що клінічна ефективність пілоїдо-бальнеотерапії при псоріазі тісно пов'язана з вираженням імуномодулюючим впливом пілоїдов і ропи Сакського озера на Т- клітини й В-клітини ланки імунітету.*

Ключові слова: *псоріаз, імунітет, пілоїдо-терапія.*

**INFLUENCE PELOIDS
AND BRIENES OF THE
SAKI LAKE ON THE
CLINICAL CURRENT AND
CONDITION OF IMMUNITY
AT PATIENTS WITH
BLYASHECHNY PSORIASIS**

Kuznetsova M.Yu.

*Crimean State Medical University
named after S. I. Georgievsky*

Summary. *The effect of the treatment and peloids Saki lake brine on the performance of T-cell and B-cell immunity in 30 patients with plaque psoriasis in inpatient active stage. It is shown that the clinical efficacy Mud balneotherapy of psoriasis is closely linked with significant immunomodulatory effect of brine and peloids Saki Lake on the T-cell and B-cell immunity.*

Key words: *psoriasis, the immune system, peloidoterapiya.*

Новости медицины

**УЧЕННЫЕ НАШЛИ СПОСОБ ВОССТАНАВЛИВАТЬ
СЕРДЦЕ ПОСЛЕ ИНФАРКТА**

Американские ученые разработали способ, который позволит восстанавливать сердце человека после инфаркта посредством одного укола, сообщает Science Daily.

Методика заключается в том, чтобы превратить рубцовую ткань (фибробластомы), которая образуется вследствие приступа в действующую мышечную (кардиомициты). В результате приступа в фибробластомы, бесполезные для функционирования сердца, может превратиться до 50 процентов клеток, способ восстанавливать которые и был найден учеными. Для этого в сердце пациента должна быть введена смесь из пяти генов - так называемого GMT-микса, ESRRG и MESP1.

Источник: *polit.ru*

ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

В.В. Савенкова, Е.М. Солошенко, О.П. Білосорев

ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”

Резюме. На основі проведених імунологічних досліджень крові була зроблена оцінка клітинного гуморального імунітету та цитокінового профілю у хворих на хронічний червоний вовчак в залежності від стадії захворювання. Були уточнені деякі ланцюги патогенезу захворювання. Встановлені діагностичні маркери, які характеризують гостроту патологічного процесу та дозволяють призначити адекватну терапію.

Ключові слова: хронічний червоний вовчак, патогенез, клітинний та гуморальний імунітет, стадії захворювання.

ВСТУП

Хронічний червоний вовчак (ХЧВ) – автоімунне захворювання, що характеризується втратою авто толерантності, порушеннями цитокінових взаємодій і розвитком низки порушень в імунному статусі [1, 14, 15].

Мета роботи - вивчення у хворих на ХЧВ з урахуванням стадії захворювання імунних порушень, зокрема в клітинній та гуморальній ланках імунітету та цитокіновому профілю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Серед 107 обстежених на ХЧВ були діагностовані: у 9 хворих - відцентрова еритема Біетта в стадії загострення, а у 98 хворих - дискоїдні та дисеміновані форми, з яких у 31 була еритематозно-інфільтративна стадія, у 40 – гіперкератотично-інфільтративна стадія і у 27 – атрофічна стадія. Серед хворих переважали жінки – 59 жінок (55,1 %). Між жінками та чоловіками (48 чоловіків, 44,9 %) спостерігалось співвідношення 1 : 1,2. Вік

пацієнтів коливався від 19 до 84 років, а середній вік становив $46,1 \pm 2,5$ року.

Діагноз ХЧВ верифікували і встановлювали згідно з клінічними та лабораторними даними [5]. Для виключення хворих із системним захворюванням сполучної тканини використовували рекомендації Європейської протиревматичної ліги щодо діагнозу та ведення цих пацієнтів [10].

Групою контролю були 30 умовно-здорових добровольців, що постійно проживають у центральних районах м. Харкова і Харківської області (20 жінок і 10 чоловіків, середній вік $39 \pm 5,3$ року).

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

Антитіла до ДНК (нативної, денатурованої, формалінізованої) (нДНК, дДНК, фДНК) визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем „Антитіла

до ДНК – ІФА” виробництва ТОВ НВЛ „Гранум” (Україна).

Вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою тест-систем „Імуноглобуліни А, М, G – ІФА” виробництва ТОВ НВЛ „Гранум” (Україна).

Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів проводили за методом Ю.А. Гриневича та А.Н. Алферова (1981) [2].

Вміст ІЛ-1b, -4, -6, фактора некрозу пухлини – α (ФНП- α) в динаміці спостереження за хворими виявляли методом імуноферментного аналізу (твердофазний „сендвіч” варіант) з використанням тест-систем виробництва ЗАТ „Вектор-Бест” (Росія), вміст інтерферону- γ (ІНФ- γ) - за допомогою тест-систем ВАТ „Укрмедсервіс” (м. Донецьк, Україна).

У роботі обчислювали значення середньої арифметичної (M), середнього квадратичного відхилення (G), похибки визначення середньої арифметичної (m). За допомогою t-критерію Ст’юдента-Фішера визначали достовірність розходжень (p) порівнюваних групових середніх величин тривалості клінічної ремісії [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі результатів імуноцитотипування лімфоцитів 107 хворих на ХЧВ залежно від стадії хвороби (табл. 1) виявлено зниження вмісту CD3, CD8 та CD54, порівняно з контролем, тоді як кількість CD4-клітин практично не змінювалася. При цьому імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був достовірно підвищеним: найбільш – при еритематозно-інфільтративній стадії хвороби, найменш – при атрофічній.

У сироватці крові хворих з еритематозно-інфільтративною, інфільтративно-гіперкератотичною та атрофічною стадіями ХЧВ спостерігали статистично достовірне, порівняно з контролем, підвищення CD16, відповідно на 38%, 37% та 12%, CD20 – на 36%, 27% та 30%, CD25 – у середньому в 3 рази та CD95 – на 46%, 51% та 38%. Порівняння показників вмісту диференційованих молекул лімфоцитів між різними стадіями виявило статистично достовірне зниження CD3 та CD54-лімфоцитів на фоні достовірного підвищення CD16 при атрофічній стадії порівняно з двома попередніми.

Таблиця 1

Вміст диференційованих молекул лімфоцитів у крові хворих на хронічний червоний вовчак залежно від стадії захворювання (M \pm m)

Показники	Контроль, n = 30	Стадія захворювання		
		еритематозно-інфільтративна, n = 40	інфільтративно-гіперкератотична, n = 40	атрофічна, n = 27
CD3, %	70,5 \pm 1,5 2, 3, 4	64,6 \pm 2,3 1, 4	65,5 \pm 2,8 1, 4	57,7 \pm 1,7 1, 2, 3
CD4, %	45,6 \pm 1,2	47,3 \pm 1,7	46,7 \pm 2,7	47,7 \pm 3,0
CD8, %	20,7 \pm 0,6 2, 3	15,3 \pm 1,5 1, 4	17,6 \pm 1,1 1	19,4 \pm 1,8 2
CD4/CD8	1,95 \pm 0,06 2, 3, 4	3,11 \pm 0,28 1, 4	2,64 \pm 0,24 1	2,42 \pm 0,23 1, 2
CD16, %	13,7 \pm 0,9 2, 3	18,9 \pm 1,2 1, 4	18,8 \pm 1,6 1, 4	15,3 \pm 1,3 2, 3
CD20, %	11,0 \pm 0,4 2, 3, 4	15,0 \pm 1,5 1	14,0 \pm 1,3 1	14,3 \pm 1,2 1

CD25, %	6,4±0,5 2, 3, 4	18,0±1,2 1	19,4±1,4 1	17,8±1,7 1
CD95, %	15,8±0,5 2, 3, 4	23,1±1,5 1	23,9±1,7 1	21,8±1,6 1
CD54, %	24,0±1,1 2, 3, 4	11,2±0,9 1, 4	11,7±1,1 1, 4	13,5±0,6 1, 2, 3
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,93±0,39 4	5,25±0,37	5,20±0,36	5,12±0,31 1
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	1,82±0,15 2, 3, 4	1,53±0,12 1	1,54±0,11 1	1,52±0,13 1

Примітка. ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p < 0,05$), ² – відмінності порівняно з показником еритематозно-інфільтративної стадії достовірні ($p < 0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником інфільтративно-гіперкератотичної стадії достовірні ($p < 0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p < 0,05$).

Можна припустити, що зниження вмісту CD3 у хворих на ХЧВ вказує на формування імунodefіциту за лімфоцитарним типом, особливо вираженим при атрофічній стадії захворювання. Результати щодо зниження кількості CD8 і їх співвідношення з активністю патологічного процесу збігається з даними інших авторів [3, 8, 12, 13]. Оскільки відомо, що CD54-лімфоцити беруть безпосередню участь у виявленні чужорідних антигенів, презентації їх імуноцитами, а також у кооперативній реалізації специфічних і неспецифічних „наглядових” реакцій інактивації, деструкції та/або елімінації патогенного фактора [12], то є підстава рахувати, що зниження вмісту CD54 при ХЧВ призводить до стромально-паренхиматозної дистрофії, порушення сполучної тканини судин, шкіри та всіх органів і тканин.

У хворих на ХЧВ спостерігалось статистично достовірне підвищення при всіх досліджуваних стадіях захворювання рівня IgG, відповідно на 52%, 40% та 33%, IgM – на 11%, 21% та 29%. Підвищення вмісту IgA порівняно з контролем відмічали тільки при еритематозно-інфільтративній стадії лише на 8% (табл. 2). Ймовірно, надмірно підвищена кількість IgG-антитіл у хворих на ХЧВ призводила до блокування макрофагів, пригнічення проліферації В-лімфоцитів та

стимуляції активності Т-супресорів. Щодо підвищення вмісту при ХЧВ IgM-антитіл, то вони виконували важливу роль у проти-мікробному імунітеті, а IgA – у пригніченні бактеріальної адгезії, нейтралізації вірусів, блокуванні приєднання розчинних антигенів [4].

При ХЧВ виявлено підвищення у сироватці крові хворих рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) на 40% порівняно з контролем, особливо виразне при еритематозно-інфільтративній стадії. При цьому спостерігалось достовірне збільшення порівняно з контролем індексу реакції Ат до нДНК, дДНК та фДНК особливо при інфільтративно-гіперкератотичній стадії відповідно на 110%, 60% та 52%. Індекс реакції Ат до нДНК при цій стадії хвороби залишався достовірно збільшеним порівняно з еритематозно-інфільтративною та атрофічною стадіями відповідно на 70% та 57% (табл. 2).

Таким чином, ХЧВ характеризується підвищеною активністю В-лімфоцитів, що секретують імунoglobуліни, які реактивні до різноманітних автоантигенів. В-клітинна гіперактивація при ХЧВ полягає у продукуванні збільшеній кількості Ig-секретуючих клітин, які присутні у периферійній крові, що збігається з даними літератури [9]. Ат, що виробляються цими лімфоцитами, реактивні

до різних чужорідних та власних антигенів, відповідають за пошкодження органів і тка-

нин при ЧВ, а також за появу вторинних ано- малій у системі імунної регуляції [11].

Таблиця 2

Вміст показників гуморального імунітету у сироватці крові хворих на хронічний червоний вовчак залежно від стадії захворювання (M±m)

Показники	Контроль, n = 30	Стадія захворювання		
		еритематозно-інфільтративна, n = 40	Інфільтративно-гіперкератотична, n = 40	атрофічна, n = 27
Ig A, г/л	1,68±0,07 ₂	1,81±0,05 ₁	1,70±0,08	1,74±0,2
Ig M, г/л	0,95±0,05 _{3,4}	1,05±0,12	1,15±0,08 ₁	1,23±0,15 ₁
Ig G, г/л	9,89±0,41 _{2,3,4}	15,07±1,08 ₁	13,80±0,85 ₁	13,19±1,4 ₁
ЦІК, у.о.	85,7±4,6 _{2,3,4}	119,8±2,2 _{1,3,4}	105,8±2,0 _{1,2}	105,9±2,2 _{1,2}
Ат до нДНК, Індекс реакції	1,44±0,06 _{2,3,4}	1,78±0,24 _{1,3}	2,52±0,31 _{1,2,4}	1,92±0,12 _{1,3}
Ат до дДНК, Індекс реакції	1,56± 0,08 _{2,3,4}	2,26±0,37 ₁	2,50±0,34 ₁	2,01±0,21 ₁
Ат до фДНК, Індекс реакції	1,80±0,06 _{2,3}	2,20±0,29 ₁	2,73±0,39 ₁	1,96±0,43

Примітка. ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p < 0,05$), ² – відмінності порівняно з показником еритематозно-інфільтративної стадії достовірні ($p < 0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником інфільтративно-гіперкератотичної стадії достовірні ($p < 0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p < 0,05$).

Продукція Ат, у тому числі й автоантитіл, контролюється та керується відповідними цитокінами. Одним з важливіших регуляторів реакцій як неспецифічної, так й адаптивної імунної відповіді є ФНП-α та ІНФ-γ. ФНП продукується як клітинами імунної системи (В- і Т-лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, дендритними клітинами, НК-клітинами, нейтрофілами), так й іншими типами клітин, однак, основними продуцентами є моноцити та тканинні макрофаги. ІНФ-γ синтезується активованими антигенспецифічними Т-лімфоцитами (CD4+ Th1 типу) [4].

Як показав аналіз проведених досліджень, при всіх стадіях хвороби у хворих на ХЧВ у

сироватці крові суттєво підвищувався порівняно з показниками практично здорових осіб рівень ІЛ-1β, ІЛ-4 та ІЛ-6 (табл. 3). Так, ІЛ-1β при еритематозно-інфільтративній стадії був підвищеним у 10 разів, при інфільтративно-гіперкератотичній стадії його вміст дещо знизився і залишався підвищеним у 7,95 разів, а при атрофічній стадії він знов підвищився з попередньою стадією і став у 10,4 разів вищим, порівняно з контролем. Рівень ІЛ-4 зазнавав незначних змін при різних стадіях, залишаючись підвищеним приблизно у 2 рази. Рівень ІЛ-6 при еритематозно-інфільтративній стадії був підвищеним порівняно з контролем у 4,8 рази, при гіперкератотич-

но-інфільтративній – у 6,2 рази, при атрофічній – у 4,5 рази і був достовірно нижчим, ніж при попередній стадії.

Таке суттєве підвищення продукції цитокінів у хворих на ХЧВ пов'язано, на нашу думку, зі збільшенням рівня автоантитіл, що вказує на патогенетичний взаємозв'язок цих імунологічних феноменів.

У сироватці крові хворих на ХЧВ відзначали підвищення рівня ФНП-α, що свідчить про його патогенетичну роль у виникненні та розвитку захворювання. Рівень ФНП-α залежав від активності патологічного процесу, стадії захворювання. Так, при еритематозно-інфільтративній стадії вміст ФНП-α досто-

вірно збільшився порівняно з умовно-здоровими пацієнтами у 4,85 рази, при інфільтративно-гіперкератотичній – у 3,0 рази, при атрофічній – у 4,5 рази.

Для всіх стадій ХЧВ характерним було статистично достовірне зниження, порівняно з контролем, у сироватці крові вмісту ІНФ-γ – у 2,6 рази при еритематозно-інфільтративній, у 3,4 рази при інфільтративно-гіперкератотичній та у 2,9 рази при атрофічній стадіях. Для інфільтративно-гіперкератотичної стадії хвороби рівень цього показника залишався зниженим на 23% порівняно з аналогічним при еритематозно-інфільтративній (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на хронічний червоний вовчак залежно від стадії захворювання (M±m)

Показники	Контроль, n = 30	Стадія захворювання		
		еритематозно-інфільтративна, n = 40	інфільтративно-гіперкератотична, n = 40	атрофічна, n = 27
ІЛ-1β, пг/мл	6,36±1,18 2, 3, 4	64,09±6,23 1, 3	50,56±5,36 1, 2, 4	66,0±6,44 1, 3
ІЛ-4, пг/мл	6,65±1,22 2, 3, 4	12,57±1,14 1	11,82±1,77 1	13,56±1,12 1
ІЛ-6, пг/мл	6,68±1,55 2, 3, 4	32,04±4,96 1	41,22±4,33 1, 4	29,83±3,01 1, 3
ФНП-α, пг/мл	3,55±0,44 2, 3, 4	17,23±1,48 1, 3	10,62±1,05 1, 2, 4	16,12±0,92 1, 3
ІНФ-γ, пг/мл	296,5±25,1 2, 3, 4	113,9±11,8 1, 3	87,36±9,3 1, 2	102,0±10,6 1

Примітка. ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p < 0,05$), ² – відмінності порівняно з показником еритематозно-інфільтративної стадії достовірні ($p < 0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником інфільтративно-гіперкератотичної стадії достовірні ($p < 0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p < 0,05$).

Таким чином, ХЧВ – це захворювання, в основі патогенезу якого лежить порушення клітинного і гуморального імунітету, зокрема, дисфункція Т- і В-лімфоцитів, порушення процесів їх взаємодії. Знижується рівень Т-лімфоцитів, їх кілерна активність. Серед множини антитіл головна роль належить

антитілам до ДНК, що утворюють з антигенами імунні комплекси, які накопичуються у субендотеліальному шарі базальної мембрани судин багатьох органів, у тому числі й шкіри. Наслідком цього є розвиток запальної реакції, міграція нейтрофілів, вивільнення пошкоджуючих речовин. Надлишок анти-

тіл підтримує автоімунне запалення. Зокрема, про це свідчать отримані результати. Зниження кількості загальних лімфоцитів при різних стадіях у хворих на ХЧВ на фоні підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів по відношенню до В-клітин з їх наступною активацією та суттєвою зміною кількісного та якісного складу субпопуляцій лімфоцитів і інтенсивної продукції широкого спектра антитіл і формування імунних комплексів. При переході до атрофічної стадії спостерігалось покращення показників, однак нормалізації змінених параметрів не відзначалося.

ВИСНОВКИ

1. ХЧВ залежно від стадії запального процесу супроводжуються розвитком абсолютної лімфоцитопенії, зменшенням числа Т-клітин лімфоцитів крові за рахунок

субпопуляцій, а саме Т-лімфоцитів-CD3, Т-хелперів-CD4 та активованих лімфоцитів-CD54, особливо при еритематозно-інфільтративній та інфільтративно-гіперкератотичній стадіях ХЧВ. У хворих спостерігається підвищення вмісту CD16, CD20, CD25 і CD95. Діагностичними маркерами переходу з активних стадій до атрофічної при ХЧВ є зниження вмісту у крові CD3, CD16, CD54.

2. У хворих на ХЧВ спостерігається суттєве підвищення у крові прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α), імунорегуляторних (ІЛ-4) цитокінів на фоні суттєвого зниження ІНФ- γ .

3. ХЧВ при всіх стадіях супроводжується підвищенням вмісту у крові імуноглобулінів класу G та M, антитіл до нДНК, дДНК, фДНК, ЦІК. Характерна для обстежуваних хворих функціональна недостатність Т-клітинного ланцюга імунної системи, що, імовірно, є причиною підвищення вмісту ЦІК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли-альфа у пациентов с системной красной волчанкой / С.М. Иванова, Н.Н. Вейко, Т.А. Рязанцева, А.И. Сперанский // Клини. лаб. диагн. – 2004. – № 3. – С. 35–40.
2. Гриневиц Ю.А. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов / Ю.А. Гриневиц, А.Н. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493.
3. Ишуова П.К. Изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов у детей с системной красной волчанкой / П.К. Ишуова, Б.Х. Хабижанов, Т.С. Швабауер // Н-практ. ревматол. – 2003. – № 2. – С. 45.
4. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця : Нова книга, 2006. – 528 с.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Лимфоциты / Под ред. Дж. Клауса. – М., 1990. – 393 с.
8. Фенотип лимфоцитов на различные формы красной волчанки: связи с системностью, активностью и течением / Н.В. Романова, Н.П. Шилкина, М.Н. Семичева, В.А. Романов // Клини. иммунология. – 2004. – № 3. – С.168–170.
9. В cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events / S. Liossis, B. Kovacs, G. Dennis et al. // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, No. 11. – P. 2549–2557.

10. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 195–205.

11. Experimental expression in mice and spontaneous in human SLE of polyomavirus T-antigen. A molecular basis for induction of antibodies to DNA and eukaryotic transcription factors / O.P. Rekvig, U. Moens, A. Sundsfjord et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99, No. 8. – P. 2045–2054.

12. Fas expression on peripheral blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus (SLE): relation to lymphocyte activation and disease activity / M. Bijl, G. Horst, P.C. Limburg, C.G. Kallenberg // *Lupus.* – 2001. – Vol. 10, No. 12. – P. 866–872.

13. Hu S. Immunophenotyping of lymphocyte T and B in the peripheral blood of systemic lupus erythematosus / S. Hu, D. Tao, P. He // *J. Tongji Med. Univ.* – 2001. – Vol. 21, No. 2. – P. 108–109.

14. Kyttaris V.C. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus; an update / V.C. Kyttaris, Y.T. Juang, G.C. Tsokos // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 17, No. 5. – P. 518–522.

15. Mok C.C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus / C.C. Mok, C.S. Lau // *J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 56, No. 7. – P. 481–490.

**ХАРАКТЕРИСТИКА
ИММУННОГО
СТАТУСА БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Савенкова В. В.,
Солошенко Э.Н.,
Белозоров А.П.**

*ГУ «Институт дерматологии
и венерологии НАМН Украины»*

Резюме. На основании проведенных иммунологических исследований крови дана оценка клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных хронической красной волчанкой в зависимости от стадии заболевания. Уточнены некоторые звенья патогенеза заболевания. Установлены диагностические маркеры, характеризующие остроту процесса и позволяющие назначить адекватную терапию.

Ключові слова: хроническая красная волчанка, патогенез, клеточный и гуморальный иммунитет, стадии заболевания.

**CHARACTERISTICS OF
IMMUNE STATUS OF
PATIENTS WITH CHRONIC
LUPUS ERYTHEMATOSUS
DEPENDING ON THE
STAGE OF DISEASE**

**Savenkova V.V.,
Soloshenko E.M.,
Bilozorov O.P.**

*SE “Institute of Dermatology and
Venerology of National Academy of
Medical Sciences of Ukraine”*

Abstract. On the basis of immunological studies of blood assessed humoral immunity and cytokine profile in patients with chronic lupus erythematosus depending on the stage of the disease. Some of links of disease pathogenesis have been clarified. Diagnostic markers that characterize the severity of the process and allow to assign an adequate therapy have been established.

Key words: chronic lupus erythematosus, pathogenesis, cell and humoral immunity, stage of the disease.

ИЗМЕНЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОСЛОЖНЕННОЙ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Смолиенко В. Н.

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С. И. Георгиевского»*

Резюме. Проведена клиническая оценка изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови у 95 больных разными формами варикозной болезни вен, осложненной микробной экземой, с применением традиционного лечения и разработанного комплексного метода лечения с использованием L-аргинина та наружно 5% раствора аминокaproновой кислоты. Показано, что предложенный метод комплексной терапии эффективнее по сравнению с традиционным лечением..

Ключевые слова: *экзема микробная, варикозная болезнь, протеолитические ферменты, лечение.*

Микробная экзема относится к группе аллергодерматозов наиболее часто встречающихся в практической дерматологии. Различают несколько клинических разновидностей данной формы экземы – паратравматическую, варикозную, микотическую, нуммулярную, сикозиформную и экзему сосков молочных желез у женщин. По современным представлениям, в патогенезе микробной экземы основное значение принадлежит аллергическому состоянию и сенсибилизации к антигенам патогенных стафило- и стреп-

тококков, дерматофитов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Заболевание обычно возникает у людей на фоне соматической патологии, нейроэндокринных, сосудистых и иммунных нарушений [6].

Консервативное лечение трофических язв различной этиологии нижних конечностей по-прежнему является сложной проблемой, актуальность которой не ослабевает, несмотря на достижения последних лет в этой области. В частности, только у больных с хронической венозной недостаточностью

(ХВН) выраженные трофические нарушения и рецидивирующие язвы встречаются в 15% случаев, что является основанием для дальнейшего совершенствования методов лечения данной патологии [11].

Одной из актуальных проблем биохимии является изучение роли внутриклеточных и внеклеточных протеиназ в оценке состояния кожи при ее патологии. Процессы протеолиза имеют непосредственное отношение к реакциям воспаления и деструкции ткани [17, 19]. Развитие воспалительных реакций в коже приводит к изменению баланса между протеиназами и ингибиторами в плазме крови. Увеличение активности протеиназ и ингибиторов в коже и сыворотке крови обнаружены при ихтиозах, аллергическом дерматите, пузырчатке, хронической крапивнице, роже, розацеа, грибковых инфекциях [2, 4, 19].

С действием протеиназ связаны различные физиологические процессы, такие как свертывание крови, фибринолиз, активация системы комплемента, кининогенез. В этих системах происходит образование фермента из неактивного предшественника, что приводит к запуску каскада последующих реакций. Главным моментом координационной функции протеиназ является их участие в регуляции взаимодействий различных клеточных систем организма. В роли медиаторов существующих взаимодействий могут выступать как сами протеиназы, так и продукты протеолиза [1, 13].

В норме присутствует динамическое равновесие между протеиназами и их ингибиторами. Дисбаланс контроля механизма действия протеиназ приводит к активации протеолиза, что является существенным патогенетическим аспектом в процессе нарушений гемостаза и развития деструктивных, воспалительных и аллергических заболеваний. Известно, что аргинин является условно-незаменимой аминокислотой обладающей большим спектром физиологических эффектов. L – аргинина гидрохлорид (препарат «Тивортин») имеет антигипоксический, мембранно-стабилизирующий,

цитопротекторный, дезинтоксикационный, антирадикальный эффекты. L – аргинина гидрохлорид является субстратом для NO – синтазы, фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах, от которого непосредственно зависит синтез антитромбина III, активатора плазминогена, эндотелина – 1, являющегося мощным вазоконстриктором [3, 14, 18, 20].

Система «L – аргинина – оксид азота» играет значительную роль в обеспечении противоинфекционной защиты организма. Оксид азота принимает участие в регуляции тонуса гладких мышц, сосудов, коррекции иммунитета, нейромедиации, угнетает агрегацию тромбоцитов, опосредует взаимодействие последних с эндотелиальными клетками, угнетает оксидативный стресс [7, 10, 15, 22].

К настоящему времени доказано, что L-аргинин оказывает влияние на процесс нормального заживления различных ран. Это обусловлено исключительной ролью L-аргинина как единственного эндогенного источника оксида азота (NO) - одной из важнейших сигнальных молекул всех без исключения тканей организма. Превращение L-аргинина в организме происходит с участием двух основных ферментов NO-синтазы, что приводит к образованию NO и аргиназы, предполагающей образование L-пролина - субстрата для синтеза коллагена в тканях, необходимого для нормальной регенерации тканей организма [7, 8, 16, 21, 23].

На сегодняшний день описаны клинические эффекты, изменения лабораторных параметров, как эффектов L – аргинина гидрохлорида, но не имеется сведений о его влиянии на показатели неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови.

Наряду с этим, существенным моментом возникновения и прогрессии трофической язвы, является системная и местная активация протеолитических ферментов, [12] ингибция которых, с помощью местных средств может способствовать клиническому эффекту.

Цель исследования. Оценить клинические результаты и изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови, развивающиеся после системного применения L – аргинина гидрохлорида и наружно аминокaproновой кислоты у больных микробной экземой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 95 пациентов. Пациенты были разделены на следующие группы. Основную группу А составили 49 больных, которые были разделены на 3 подгруппы, и помимо традиционного лечения включающего антибактериальную, десенсибилизирующую, антигистаминную терапию, гепатопротекторы, венотоники, витамины группы А и Е, также получали: тивортин и 5% аминокaproновую кислоту местно.

Больные были разделены на 3 подгруппы.

Группа №1А (n = 15). Больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, которые получали тивортин, по 5 мл перорально 3 раза в день в течение 15 дней и наружное лечение – влажно-высыхающие повязки с 5% аминокaproновой кислотой 2 раза в день.

Группа №2А (n=18). Больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, осложнённой трофической язвой, которые получали тивортин 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки, через день на курс 5-7 введений, с последующим пероральным приёмом по 5 мл 3 раза в день в течение 10 дней и такое же наружное лечение.

Группа №3А (n=16). Больные варикозной болезнью вен с распространённой микробной экземой, осложнённой трофической язвой, которые получали тивортин 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки, через день на курс 7-10 введений, с последующим пероральным приёмом по 5 мл, 3 раза в день в течение 15 дней и аналогичное наружное лечение.

Группу сравнения Б составили 46 больных которые были разделены на 3 подгруп-

пы, соответственно, группы №1Б (n=16), №2Б (n=16), №3Б (n=14) которые получали традиционную комплексную терапию включающую назначение системных препаратов (антибиотики, десенсибилизирующие, гепатопротекторы, антигистаминные препараты, венотоники, витамины группы А и Е). Выбор средств наружной терапии основывался на учете фаз раневого процесса. Контрольная группа (n=20) составили 20 практически здоровых лиц.

Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов. Определение трипсиноподобной активности (ТПА) осуществляли путем измерения скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ). Определение эластазоподобной активности проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-вос-аланил-p-нитрофенилового эфира (БАНФЭ).

Полученные результаты подвергали статистической обработке. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимое лечение показало наличие изменений неспецифических протеолитических ферментов. В первой группе, которую составляли больные варикозной болезнью вен нижних конечностей с ограниченной микробной экземой при применении терапии А уровень ЭПА был на 34,3 % ниже чем до лечения и практически не отличался от контроля (таб.1). При применении терапии Б данный показатель был на 28,5% ниже чем до лечения и выше на 9% по сравнению с контрольной группой. ТПА данной группы больных после применения лечения также снижались на фоне терапии А - на 10%, терапии Б - на 8%. Уровень ТПА при терапии А был на 14% выше а при терапии Б на 16,3% по сравнению с контрольной группой.

**Показатели эластазоподобной и трипсиноподобной активности
сыворотки крови больных 1й группы в процессе лечения**

Группа	Кол-во больных	ЭПА мкМ/мл мин	ТПА мкМ/мл мин
	(n)	(M±m)	(M±m)
Контроль	20	0,196±0,017	0,220±0,028
Группа 1	31	0,301±0,017*	0,279±0,016*
Группа 1 А	15	0,199±0,015**	0,251±0,041
Группа 1 Б	16	0,216±0,016**	0,257±0,027

*Примечание: показана достоверность различий по отношению к контролю *, по отношению к больным не получавшим лечение **, P<0,05*

Во второй группе, которую составляли больные варикозной болезнью с ограниченной микробной экземой, осложненной трофической язвой после лечения ЭПА снижалась по отношению к группе больных, которые еще не получали лечения при применении терапии А на 54%, терапии Б на 44,4% (таб.2). Однако эти показатели были выше на 25,5% при применении терапии А

и на 52,5% при применении терапии Б по отношению к контрольной группе. ТПА после проведения лечения по сравнению с нелечеными больными изменялась следующим образом : при применении терапии А снизилась на 18,6%, а при терапии Б на 16,8%. А по сравнению с контролем ТПА вырос при терапии А на 50,9%, терапии Б на 54%

Таблица 2

**Показатели эластазоподобной и трипсиноподобной активности
сыворотки крови больных 2й группы в процессе лечения**

Группа	Кол-во больных	ЭПА мкМ/мл мин	ТПА мкМ/мл мин
	(n)	(M±m)	(M±m)
Контроль	20	0,196±0,017	0,220±0,028
Группа 2	34	0,536±0,026*	0,408±0,024*
Группа 2 А	18	0,246±0,02*,**	0,332±0,044*
Группа 2 Б	16	0,299±0,021*,**	0,339±0,047*

*Примечание: показана достоверность различий по отношению к контролю *, по отношению к больным не получавшим лечение **, P<0,05*

Исследование неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови в третьей группе, которую составили больные варикозной болезнью вен, с распространенной микробной экземой и ослож-

ненной трофической язвой при применении терапии наблюдалась аналогичная первым двум группам тенденция изменений ЭПА и ТПА. Так ЭПА после применения лечения у больных, получавших терапию А была на

ниже 45,5% и на 41,7% у больных получавших терапию Б, чем до лечения (таб.3). По отношению к контрольной группе ЭПА 3 группы больных увеличилась на 74,5% при терапии А и на 86,8% при терапии Б. ТПА у больных получавших терапию А снизи-

лась на 28,9%, а терапию Б на 22,6% по отношению к больным у которых лечение не проводилось. По отношению к контрольной группе ТПА увеличивалась у больных находившихся на терапии А на 71%, терапии Б на 86%.

Таблица 3

Показатели эластазоподобной и трипсиноподобной активности сыворотки крови больных 3й группы в процессе лечения

Группа	Кол-во больных	ЭПА мкМ/мл мин	ТПА мкМ/мл мин
	(n)	(M±m)	(M±m)
Контроль	20	0,196±0,017	0,220±0,028
Группа 3	30	0,628±0,033*	0,529±0,041*
Группа 3 А	16	0,324±0,024*,**	0,376±0,048*,**
Группа 3 Б	14	0,367±0,014*,**	0,409±0,019*,**

*Примечание: показана достоверность различий по отношению к контролю *, по отношению к больным не получавшим лечение **, P<0,05*

Таким образом, у больных варикозной болезнью осложненной микробной экземой получивших соответствующую терапию активность неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови ЭПА и ТПА ниже, чем до лечения, что говорит об эффективности проводимой терапии приводящей к регрессированию клинических проявлений микробной экземы и эпителизации трофических язв. Активность ЭПА и ТПА при проведении терапии А снижается более выражено, чем при терапии Б, что позволяет судить о ее более высокой эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная нами комплексная терапия больных варикозной болезнью осложненной микробной экземой приводит к снижению неспецифических протеолитических ферментов ЭПА и ТПА сыворотки крови.

2. Изменение неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови ЭПА и ТПА может служить индикатором эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородко, А.И. Кизим. – К.: Здоровья, 1988. – 256с.
2. Глухенький Б.Т. Исследование калликреин-кининовой системы у больных розацеа / Б.Т. Глухенький, О.В. Сницаренко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1985. – № 6 –С.30-32.
3. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38-40.

4. Гребенникова В.А. Состояние калликреин-кининовой системы при микозе стоп с сочетанием патологией нижних конечностей / В.А.Гребенникова, Г.Э. Гурский, И.В.Андреева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – № 1 – С.54-58.
5. Закуцкий А. Н., Субботина Т. Ф. Аргинин в эндокринной системе / А. Н. Закуцкий., Т. Ф. Субботина // Вопросы биол. медиц. и фармац. химии. – 2005. – № 1. – С. 7 - 12
6. Кривошеев Б. Н. Целестодерм с гарамизином в комплексной терапии микробной экземы / Б. Н. Кривошеев, О. Н. Васильев, А. В. Карпова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №4. – С. 48-51.
7. Мавров Г. И., Кондакова А. К., Иващенко Л. В. Система «L – аргинина – оксид азота» и гликокаликс лимфоцитов в защитных реакциях макроорганизма при урогенитальной инфекции – перспективное направление исследований / Г. И. Мавров, А. К. Кондакова, Л. В. Иващенко // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 276. – С. 53-55.
8. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп / О. Н. Бондаренко, Г. Р. Галстян, Т. В Кузнецова и соавт. // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 3 - 9.
9. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах (Методичні рекомендації) / А.В. Кубышкін, В.З Харченко., П.Ф Семенець и соавт. – Київ, 2010 – 28 с.
10. Реутов В. П. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1029- 1040.
11. Сергеев Н. А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении трофических язв и длительно незаживляющих ран / Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №2. – С. 16-20.
12. Смолиенко В. Н., Притуло О. А., Анисимова Л. В. Особенности неспецифической протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови у больных с микробной экземой, возникающей на фоне варикозной болезни вен / В. Н Смолиенко В. Н., О. А Притуло., Л. В. Анисимова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 3, Ч. 2 (59). – С. 224-225.
13. Соловьева Н.И. Протеолитические ферменты и их биологические функции / Н.И. Соловьева, Ю.А. Елисеева, Л.А. Локшина // Вестник РАМН. – 1995. – №2. – С. 3 - 9.
14. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L – аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Український медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97-109.
15. Anderson T. J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. //J. Am. Coll. Cardiol. – 1999–. v. 34. – P. 631-638.
16. Arginine increases growth hormone gene expression in rat pituitary and CH3 cells / M. Adriaio, C. J. Chrisman, M Bielarsky. et al. // Neuroendocrinology – 2004. –v.79, N1. – P. 26 - 33.
17. Briggeaman K. Degradation of the epidermal-dermal junction by proteolytic enzymes from human skin and human polymorphonuclear leucocyte / K. Briggeaman, N.M. Schechter // J.E.M. – 1984. – Vol. 160, N3. – P 1027-1042.
18. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide/ L. J. Ingarro., G. M. Buga, K. S. Wood et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987.– v. 84. – P. 9265-9269.
19. Liu Z. A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid / Z.Liu, S.Shapiro // J.Clin.Invest. – 2000. – Vol. 105, N. 1 . –P. 113-123.
20. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans / A. Lerrman, J. C. Jr. Burnett, S. T .Higano et el. // Circulation. – 1998. – v. 97. – P. 2123-2128.

21. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease effects of quercetin and wine polyphenols. // Free Radic. Res.. – 2006. –v.40. – P. 1054-1065.

22. Regulatory role of arginase II in syntheses of nitric oxide, polyamines and proline in endothelial cells / H. Li, C. J. Meiningner, J. R. Jr. Hawker et al. // Am. J. Physiol. – 2001. – v. 280. – P. 75-82.

23. Tabor C. W., Tabor H. Polyamines // Annu. Rev. Biochem. – 1984. – N 53. – P. 749 - 790.

**ЗМІНИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ
ПРОТЕОЛІТИЧНИХ
ФЕРМЕНТІВ СИРОВАТКИ
КРОВІ У ХВОРИХ
ВАРИКОЗНОЮ
ХВОРОБОЮ
УСКЛАДНЕНОЮ
МІКРОБНОЮ ЕКЗЕМОЮ
В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД ПРОВЕДЕНОГО
КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ**

Смолієнко В. М.

*ДУ «Кримський державний медичний
університет імені С.І. Георгієвського»*

Резюме. Проведена клінічна оцінка результатів зміни неспецифічних протеолітичних ферментів сироватки крові у 95 хворих різними формами варикозною хворобою вен ускладненою мікробною екземою із застосуванням традиційних методів лікування і запропонованого комплексного методу лікування з використанням L-аргініну та зовнішньо 5% розчину амінокапронової кислоти. Встановлено, що запропонований метод комплексної терапії є ефективним в порівнянні з традиційним лікуванням.

Ключові слова: екзема мікробна, варикозна хвороба, протеолітичні ферменти, лікування.

**NONSPECIFIC
PROTEOLYTIC ENZYME
CHANGES IN THE
BLOOD SERUM OF
PATIENTS WITH
VARICOSE ILLNESS
COMPLICATED
MICROBIAL ECZEMA
DEPENDING ON
THE CONDUCT OF
COMPREHENSIVE
TREATMENT**

Smolyenko V. N.

*Crimean State Medical University
named after S. I. Georgievsky*

Abstract. It was conducted the clinical evaluation of the results of the nonspecific proteolytic enzyme changes in the as serum from patients with different forms of varicose illness, complicated microbial eczema with application by comparison with traditional treatment and offered use method of L-arginine and 5% aminocaproic acid solution. In was determined that offered method of complex therapy is effective by comparison with traditional treatment.

Key words: microbial eczema, varicose illness, proteolytic enzymes, treatment.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ БОРЬБЫ С ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ НА ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОМ ТРАНСПОРТЕ

*В. Н. Волкославская¹, М.В. Байгушева²,
А.В. Царев², Л.Ф. Яременко²*

ГУ „Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины”¹

ГУ „Дорожная клиническая больница станции Харьков”²

Резюме. В работе отражена динамика основных показателей временной нетрудоспособности работающих на Южной железной дороге с 2001 по 2012 годы. Выявлено снижение количества случаев и дней временной нетрудоспособности на 100 работающих при гнойничковых заболеваниях кожи и подкожной клетчатки за указанный период более чем в 4 раза. Приводятся организационные и лечебные мероприятия по санации инфекции.

Ключевые слова: инфекции кожи, возбудители, ЮЖД, временная нетрудоспособность работающих, организационные мероприятия, лечение

В Украине доля пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки среди всех заболевших дерматозами в последние 12 лет была значительной: в 2000 г. - 36,1 %, в 2006 г. - 36,0 %, в 2007 г. - 30,6% и в 2012 г. - 23,6%. Заболеваемость инфекциями кожи и подкожной клетчатки населения областей, в которых проживают работники Южной железной дороги (ЮЖД), также высока, и это не может не влиять на состояние здоровья работающих на ЮЖД. Так, в 2012 г. в Харьковской области эта заболеваемость составила 30,9 %, в Полтавской области - 27,3 %, в Сумской области - 23,6 % от всех заболеваний кожи и подкожной клетчатки.

Возникновение, течение дерматозов зависит от многих факторов, в том числе, от условий жизни и труда индивидуума, его привычек, характера питания, санитарно-гигиенических навыков, состояния иммунитета и др. По данным ряда исследователей до

начала применения антибиотиков основным возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений был бета-гемолитический стрептококк. Стрептококки высокочувствительны к антибиотикам и практически не приобретают резистентности. В связи с широким применением различных антибиотиков роль гемолитического стрептококка снизилась, как возбудителя гнойной инфекции. К концу 60-х годов доминирующую роль в структуре гнойной инфекции, в том числе и хирургической, заняли стафилококки, способные формировать антибиотикоустойчивые штаммы и являющиеся причиной нагноений в 70% случаев [1]. В последние годы в украинских дерматовенерологических журналах было опубликовано ряд научных исследований по данной тематике [2-8].

Цель исследования: провести анализ динамики заболеваемости, временной нетрудоспособности работников ЮЖД вследствие

инфекций кожи и подкожной клетчатки. Изучить состояние профилактических и лечебных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен анализ статистических данных и отчетов лечебно-профилактических учреждений ЮЖД, а также изучены истории болезни, результаты лабораторных исследований и лечения работников ЮЖД, страдающих болезнями кожи и подкожной клетчатки и инфекциями кожи и подкожной клетчатки, за период с 2001 по 2012 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кожно-венерологическую помощь на ЮЖД осуществляют в 12 лечебно-профилактических учреждениях ЮЖД 15 врачей, из них 4 врача имеют высшую категорию, 9 врачей - первую категорию, без категории - 2 молодых специалиста. Работа проводится в соответствии с действующими приказами МЗ Украины и Клиническими протоколами.

Как видно из таблицы 1, за указанный период показатели по строке 12.0 «Болезни кожи и подкожной клетчатки», вы-

глядели следующим образом: количество случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих снижалась с 2,1 в 2001 г. до 1,26 в 2012 г.; количество дней на 100 работающих снизилась с 27,69 в 2001 г. до 14,00 в 2012г., т. е. количество дней нетрудоспособности снизилось в 2 раза; средняя продолжительность случаев колебалась в пределах с 10,91 до 11,08 дней. В том числе, изучаемые показатели по строке 12.1 «Инфекции кожи и подкожной клетчатки», выглядели следующим образом: Показатель «число случаев на 100 работающих» уменьшился с 1,2 в 2001г. до 0,30 в 2012г.; Показатель «дни на 100 работающих» снизился с 14,64 в 2001 г. до 3,43 в 2012 г.

Таким образом, при гнойничковых заболеваниях кожи и подкожной клетчатки количество дней нетрудоспособности на 100 работающих снизилось более чем в 4 раза; Средняя продолжительность случая в этот период оставалась почти на одном уровне. Наибольшее снижение абсолютного количества больных и показателей на 100 работающих имело место на рубеже 2010 - 2011 годов. Надо отметить, что в 2007 - 2012 годах на ЮЖД значительно сократилось количество работающих.

Таблица 1

Динамика показателей временной нетрудоспособности работников ЮЖД, страдающих болезнями кожи и подкожной клетчатки (строка 12.0) и инфекциями кожи и подкожной клетчатки (строка 12.1), за 2001 - 2012 годы

годы	Данные по строке 12.0					Данные по строке 12.1				
	абс. данные		на 100 работающих		средняя длительность случая	абс. данные		на 100 работающих		средняя длительность случая
	случаи	дни	случаи	дни		случаи	дни	случаи	Дни	
2001	1504	18326	2,1	27,69	-	863	10466	1,2	14,64	-
2007	1236	13971	1,91	21,61	11,30	664	7358	1,03	11,38	11,08
2008	1160	12656	1,80	19,67	10,91	627	6582	0,97	10,23	10,50
2009	974	11247	1,59	18,31	11,55	526	6098	0,86	9,93	11,59
2010	921	10331	1,53	17,14	11,22	512	5845	0,85	9,70	11,42
2011	747	8302	1,26	13,95	11,11	194	2089	0,20	3,51	10,77
2012	748	8288	1,26	14,00	11,08	179	2029	0,30	3,43	11,34

Главным внештатным дермато-венерологом ЮЖД проводятся выезды в кожно-венерологические кабинеты станций Изюм, Харьков, Лозовая, Кременчуг, Гребенка, Сумы, Люботин, Купянск и Полтава. Такие же выезды проводят и врачи дерматовенерологи станции Полтава.

В 2012 году увеличилась заболеваемость с потерей трудоспособности в узловых больницах Кременчуг, Купянск, Смородино в случаях, днях, и средняя продолжительность случая по строке «Инфекции кожи и подкожной клетчатки». Все случаи потери трудоспособности были проанализированы, обсуждены на совещаниях и на заседаниях лечебно-инженерных бригад. Значительное внимание уделяется профилактическим осмотрам, что в среднем по ЮЖД составляли 48% - 50% приема врача дерматовенеролога. План медицинских профилактических осмотров был выполнен во всех ЛПУ ЮЖД.

Больные кожными болезнями, как острыми, так и с обострением хронической патологии, при потере трудоспособности нередко требуют стационарного лечения. Стационарную специализированную помощь осуществляют в Областных КВД, городских КВД и ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», в хирургическом отделении ГУ «ДКБ ст. Харьков СТГО «ПО».

Нередко гнойничковые заболевания в силу каких-то отягчающих обстоятельств - переохлаждение, недоедание, переедание, снижение защитных сил организма, возникающее вследствие наличия ряда сопутствующих заболеваний (болезни органов пищеварения, диабет, атеросклероз сосудов, неадекватная терапия и др.), принимают более тяжелое течение и требуют хирургического вмешательства. Хронические пиодермиты (вегетирующая, диффузная, шанкриформная формы) могут быть также клиническим маркером ВИЧ - инфекции. Пиодермии сопровождаются изменениями иммунного статуса. Во всех группах больных отмечают снижение числа Т-лимфоцитов, в большей степени выраженное при стафилодермии, снижение уровня Т-хелперов, что объясняется токсическим воздействием пиококков на лимфопоез.

На состояние больного в целом и состояние гнойной раны влияют многие факторы, в том числе, предоперационный режим, антибиототики, которыми в амбулаторных условиях лечился больной, предоперационная очистка операционного поля, степень травматизации тканей при проведении оперативного вмешательства, качество дренажа раны и др. Имеет значение выбор антисептических препаратов без выраженного антитоксического действия в отношении иммунокомпетентных клеток (гранулоцитов, лимфоцитов, макрофагов), а также фибробластов.

В дорожной клинической больнице станции Харьков проводится изучение бактериологического пейзажа выделенных культур у больных, чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам.

В 2002 г. в бактериологической лаборатории высевали при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей *S. aureus* в 51,7% посева, из них возбудитель с гемолитическими свойствами в 14,4%, *Str. Haemolyticus* - в 5,5%, *Escher.coli* - в 13,9%, *Pseudom.aeruginosa* - в 4,6%.

В 2012 г. в бактериологической лаборатории ГУ «ДКБ ст. Харьков СТГО «ПО» высевали при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей *S. Aureus* - 22,94%, *S. haemolyticus* - 22,69%, *S. epidermitis* - 10,4%, *Strept. pyogenes* в 15,69%, *Candida albicans* - 4,36%, *Escher. coli* - 3,10%, стрептококк с анаэробными свойствами - в 4,95% посевов.

Лечение больных в стационарах было комплексным. Общая терапия включала противомикробные препараты, иммуностимуляторы (Левамизол, Циклоферон в инъекциях), витамины (Аевит, Бета-каротин, рыбий жир, витамины B_1 , B_6 , B_{12}), антигистаминные препараты. По-прежнему актуальным есть использование стафилококковой вакцины, бактериофагов.

Проводили адекватную хирургическую обработку ран. При лечении хирургических больных этой категории начинали лечение с назначения антибиотиков с широким спектром действия, тогда как полученная антибиотикограмма позволяла при необходимости скорректировать терапию. При отсут-

ствии эффекта от традиционных антибиотиков, согласно данным литературы, считали вариантом выбора назначения кларитромицина, азитромицина.

Лечение гнойных ран должно осуществляться согласно фазам течения раневого процесса. Считали целесообразным при очистке раны использовать Раствор Рингера, который не оказывает побочных эффектов и снабжает клетки важными электролитами. В первые сутки после вскрытия ран использовали «Диоксизоль-Дарница», «Диоксидин», «Фурациллин», «Офлоксацин-Дарница». Во второй фазе раневого процесса применяли мази «Мирамистин», «Пантестин-Дарница», «Левомеколь», «Актовегин», мазь «Банеоцин» (Биохемы-Австрия). Использовали также физиотерапевтические методы.

ВЫВОДЫ

1. В организации работы по профилактике, лечению инфекций кожи и подкожной

клетчатки врачи дермато-венерологи и хирурги в лечебных учреждениях ЮЖД поддерживают междисциплинарные связи.

2. При гнойничковых заболеваниях кожи и подкожной клетчатки показатели «число случаев на 100 работающих», «число дней нетрудоспособности на 100 работающих» за период 2001 – 2012 годы снизились более чем в 4 раза.

3. Снижение показателей временной нетрудоспособности работников вследствие инфекции кожи и подкожной клетчатки за последние 12 лет не может успокаивать медицинское сообщество, требует большего внимания к внедрению в практику работы врачей комплексных методов обследования и лечения больных, внедрения физиотерапевтических, санаторных, климатических методов оздоровления диспансерных больных в оздоровительных учреждениях Южной железной дороги.

4. Необходимо обеспечить современной аппаратурой для узкополосной фототерапии поликлинические учреждения ЮЖД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев М.Е. Лечение пиодермией. СПб: СП: МАПО, 2000. - С. 1318.
2. Кутасевич Я. Ф. Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи / Кутасевич Я. Ф., Огурцова А. Н., Маштакова И. А. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 3(46). – С. 34 – 41.
3. Лікування гострих гнійних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням та цукровим діабетом / С.Д. Хіміч, О.І. Калінський, І.В. Поліщук, А.В. Багрій // Медицина транспорту України. – 2012. – №2(42). – С. 20 – 25.
4. Мавров И. И. Биопленки и Quorum Sensing у микроорганизмов. Биопленки и проблема эффективности антибактериальной терапии (первое сообщение) / Мавров И. И., Васильченко В. Н., Белозоров А. П. // Дерматологія та венерологія. – 2007. – № 4 (38). – С. 19 – 22.
5. Піокова інфекція в практиці дерматолога та хірурга – міждисциплінарні зв'язки / В.М. Волкославська, М.В. Байгушева, А.В. Царьов, В.А. Краснокутський // Медицина транспорту України. – 2009. – №3(31). – С. 67 – 70.
6. Теория и практика местного лечения гнойных ран / В кн.: Проблемы лекарственной терапии / Под ред. проф. Б. М. Даценко. – К.: Здоров'я, 1995. – 382 с.
7. Царёв А. В. Лечение гнойных заболеваний мягких тканей современными методами // 7-й міжнар. мед. конгрес студентів та молодих учених (21- 23 травня 2003 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 76.
8. Reducing bacterial bioburden in infected wounds with vacuum assisted closure and a new silver dressing – a pilot study / A.Gabriel, C. Heinrich, J. Shores Et al // Wounds. – 2006. – Vol. 18. N 8. – P. 245 – 255.

**ОРГАНІЗАЦІЙНІ ТА
ЛІКУВАЛЬНІ АСПЕКТИ
БОРОТЬБИ З ГНІЙНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ ШКІРИ
ТА ПІДШКІРНОЇ
КЛІТКОВИНИ НА
ЗАЛІЗНИЧНОМУ
ТРАНСПОРТІ**

**Волкославська В. М.¹,
Байгушева М.В.²,
Царьов А.В.²,
Яременко Л.Ф.²**

*ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»¹*

*ДЗ «Дорожня клінічна
лікарня ст.Харків»²*

Резюме. В роботі відображена динаміка основних показників тимчасової непрацездатності працюючих на Південній залізниці з 2001 по 2012 роки. Виявлено зниження кількості випадків та днів тимчасової непрацездатності на 100 працюючих при гнійничкових захворюваннях шкіри і підшкірної клітковини за означений період більше ніж в 4 рази. Приводяться організаційні та лікувальні заходи, що проводять дерматовенерологи та хірурги.

Ключові слова: інфекції шкіри, збудники, Південна залізниця, тимчасова непрацездатність, організаційні заходи, лікування.

**ORGANIZATIONAL AND
MEDICAL ASPECTS OF
CONTROL PURULENT
INFECTION OF SKIN AND
SUBCUTANEOUS TISSUE
ON THE RAILWAYS**

**Volkoslavska V.M.¹,
Bayhusheva N.V.²,
Tsarov A.V.²,
Yaremenko L.F.²**

*SE «The Institute of Dermatology
and Venereology of NAMS of Ukraine»¹*

*Official Body "Road Hospital
Station Kharkov"²*

Abstract. This paper reflects the dynamics of the main indicators of temporary disability of working on the Southern Pacific Railroad from 2001 to 2012. Showed a reduction in the number of cases and days of sick leave per 100 workers purulent diseases of the skin and subcutaneous tissue for the designated period of more than 4 times. Driven organizational and therapeutic measures carried dermatovenereologists and surgeons.

Key words: skin infections, pathogens, Southern Railway, temporary disability, arrangements, treatment.

К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ ОСТРОЙ ЯЗВЫ ВУЛЬВЫ ЛИПШЮТЦА – ЧАПИНА

Г.А. Дунаева¹, А.Е. Дунаева²

Харьковская медицинская академия последипломного образования¹

Харьковский городской клинический кожвендиспансер № 5²

Резюме. Обсуждается вопрос этиологии редко встречающегося заболевания – острой язвы вульвы Липшютца – Чапина. Приводится 2 случая заболевания, вызванных вирусом Эпштейна – Барра.

Ключевые слова. Острая язва вульвы, этиология, вирус Эпштейн – Барра

ВСТУПЛЕНИЕ

Острая язва вульвы (*ulcus vulvae acutum*) (Czapin, 1907, Lipschütz, 1912) – заболевание, встречающееся преимущественно у девушек. Выражается в одиночных или множественных, болезненных, сопровождаемых лихорадкой и недомоганием язв на внутренней поверхности малых или больших половых губ, довольно глубоких, мягких, покрытых серовато-желтым налетом, с неправильными краями. При бактериологическом исследовании обнаруживают *Bacillus crassus* (*B. vaginalis* Doderlein) [2, 11].

В обычных условиях палочка Дедерлейна является сапрофитом слизистой оболочки влагалища. При окраске по Граму или метиленовым синим в гнойном отделяемом язв *B. crassus* обнаруживают в значительном количестве в виде толстых со срезанными концами грамположительных палочек.

Патогенез

Считают, что инфекционные или простудные заболевания девочек, девушек и молодых женщин, ослабляющая организм, способствует переходу палочек Дедерлейна из сапрофитирующего состояния в патогенную форму. Этому благоприятствует также повышенная чувствительность и сенсibilизация организма к данному возбудителю (внутри-

кожная реакция с вакциной влагалищной палочки и реакция связывания комплемента у больных обычно положительны).

Клиника

Заболевание характеризуется внезапным началом и острым течением (от нескольких дней до 2-х недель). Проявляется сильно болезненными некротическими язвами, располагающимися на фоне отечной, несколько покрасневшей слизистой оболочки вульвы и половых губ. Язвы располагаются поверхностно, имеют мягкое основание, рыхлые подрытые края и серовато-желтое серозногнойное отделяемое в области дна. Количество язв – от одной до многих. Наблюдается высокая температура, озноб. После отпадения корок наступает быстрая эпителизация или рубцевание язв. Образовавшиеся рубцы нежные, поверхностные. Для окружающих заболевание неконтагиозно.

Дифференциальный диагноз

Резкая болезненность очагов поражения, анамнестические данные об отсутствии половых сношений позволяют проводить дифференциальную диагностику с язвами твердого и мягкого шанкра, эрозированными папулами вторичного периода сифилиса. Диагностике помогают данные лабораторного обследования (микроскопические, серологические). Туберкулезные язвы чаще еди-

ничные, протекают хронически, не сопровождаются острыми явлениями. В отделяемом язв находят микобактерии туберкулеза. Реакции Перке и Манту положительны. Простой пузырьковый лишай дифференцируют по микрополициклическим очертаниям очагов поражения после вскрытия сгруппированных пузырьков, быстрой эпителизации эрозий. Болевые ощущения при генитальном простом рецидивирующем герпесе чаще отсутствуют.

Цель работы

Проанализировать опубликованные в последнее десятилетие случаи острой язвы вульвы, их этиологию, клинические особенности, сравнить с наблюдавшимися нами двумя случаями.

Сообщения о случаях

Случай 1. Б-ная С., студентка 21 года, с 19 лет имела редкие половые контакты с од-

ним партнером (только во время каникул). В сентябре 2011 года отмечала в области лобка какие-то диссеминированные высыпания, по поводу чего к врачу не обращалась. В ноябре 2011 года обратилась к гинекологу по поводу болезненной язвы на малой половой губе, была направлена к дерматовенерологу. В Харьковском городском кожвендиспансере никаких возбудителей ИППП выявлено не было, серореакции на сифилис отрицательные. Для установления диагноза больная была направлена на консультацию в ГУ «Институт дерматологии и венерологии».

Объективно: язва одиночная, чрезвычайно болезненная, на отечном гиперемированном фоне, покрыта фибриным сгустком черного цвета размером 3x4 см, регионарные лимфоузлы не увеличены; температура тела субфебрильная; в мазках мелкие грамположительные и отрицательные палочки [рис. 1].



Рис. 1. Больная С. до лечения

Назначения: инъекции цефтриаксона, юнидокс, флуконазол, циклоферон, поливитамины, местно – мазь «Фузидерм». На 5-й день лечения корка с поверхности язвы отторглась, началось заживление. Выздоровление наступило через 10 дней после отторжения корки [рис. 2]. Половой партнер, житель другой области, обследован по ме-

сту жительства, вензаболевания не выявлены. Первоначальный диагноз у пациентки – шанкриформная пиодермия, окончательный – острая язва вульвы Липшютца-Чапина, гангренозная форма. Причиной заболевания, вероятно, была вирусная инфекция Эпштейн-Барр.



Рис. 2. Больная С. после лечения

Случай 2. Б-ная К., девушка 17 лет, еще не жившая половой жизнью, обратилась в ХГК КВД № 5 в марте 2012 г. с жалобами на изъязвления половых губ с резчайшей болезненностью. Обращала внимание необычно черного цвета корка на большой язве [рис. 3]. Общее лечение проведено

аналогично первому случаю, местно применялись мази «Герпевир» и оксолиновая. После отторжения корки осталось кратерообразное углубление. Полное заживление язв наступило на 24-й день. ИФА на вирус Эпштейн-Барр дал положительный результат на 14-й день.



Рис. 3. Больная К. до лечения

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существует несколько точек зрения на причины, вызывающие острую язву вульвы Липшютца-Чапина. Большинство авторов придерживаются мнения о приобретении патогенности вагинальной палочкой Додерлейна. Один из десяти вариантов лактобацилл – *Lactobacillus casei* (прежнее название – *Bacillus vaginalis Doderlein*) может перейти из сапрофитирующего состояния в патогенное в ответ на иммунные дискорреляции. Могут иметь значение сенсбилизация к лактобациллам, снижение реактивности организма, так как заболевание часто развивается после перенесенных инфекционных процессов (ангина, пневмония, туберкулез, тифы). Некоторые авторы рассматривают *Bacillus crassus* как видоизмененную палочку Додерлейна, которую обнаруживают в значительном количестве в гнойном отделяемом язв при окраске по Граму в виде толстых со срезанными конусами грамположительных палочек. Однако, по мнению других, обнаружение *Bacillus crassus* не имеет этиологического значения, поскольку она может отсутствовать при этом заболевании [1, 4, 5, 6].

За последние годы опубликовано несколько сообщений об этом заболевании. В тезисах 4НПК «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» приведено описание больной 21 года из Самаркандской области, поступившей в Самаркандский ГКВД в феврале 2010 года с жалобами на поражение больших половых губ, боль, жжение, зуд. Больная в течение 10 дней самостоятельно проводила лечение местными аппликациями 10%-ной ихтиоловой мази, принимала препарат «Корфлам». Процесс прогрессировал, больная была вынуждена обратиться к специалисту. Объективно: на внутренней поверхности больших половых губ имеются множественные язвы округлой формы, размером от 1 до 3 см в диаметре, с серозно-гнойным отделяемым. При микроскопировании обнаружены в большом количестве палочки Дедерлейна и стрептококки. Установлен диагноз: острая язва вульвы Лип-

шютца – Чапина. После лечения цефтриаксоном, натрия тиосульфатом, пипольфеном, поливитаминами, фукокорцином, гиоксизоном через 10 дней, у больной язвы разрешились, новых элементов не обнаружено, отметились полное клиническое выздоровление [7].

В 2006 г. в Екатеринбурге сотрудники Уральского НИИ дерматологии и иммунопатологии описали случай остро возникших множественных язв вульвы. На основании расширенных бактериологических и молекулярно-биологических исследований делается предположение, что этиологической основой язвенно-некротических поражений вульвы может быть сочетанная вирусно-бактериальная инфекция – *Virus Herpes simplex type I*, *Epstein-Barr virus*, *E. coli*, *Enterococcus spp.* Проведенное лечение привело к рубцеванию эрозивно-язвенных дефектов вульвы в течение 24 дней [3].

В последние годы в качестве причины острой язвы вульвы указывают вирус Эпштейна-Барр [9, 12].

По-видимому, впервые опубликовали случай генитальных изъязвлений, ассоциированных с Эпштейн-Барр вирусной инфекцией, в 1977 году Brown и Stenchever [8].

I. A. Halvorsen с соавторами из университетского госпиталя в г. Осло (Норвегия) в 2007 г. описали 2 случая острой язвы вульвы у 12-летней девочки и 18-летней женщины с инфекционным мононуклеозом. Вирус Эпштейн-Барр у них был обнаружен иммуноферментным методом и ПЦР. Генитальные язвы у этих пациенток явились начальной манифестацией Эпштейн-Барр вирусной инфекции, причем серологическое исследование дало положительный результат в первом случае через 13 дней после появления язвы, а во втором случае – через 8 дней. В обоих случаях излечение наступило через 21 день. Авторы проанализировали клинические данные еще 24 случаев острой язвы вульвы Липшютца-Чапина, опубликованных в базе Medline и EMBASE после 1977 до 2005 года. Это были лица женского пола в возрасте от 2 до 30 лет, средний возраст которых составлял 14,5 лет, причем 15 из них еще не имели

половых контактов. Минимальная продолжительность лечения была 18 дней. Описанные норвежскими авторами два случая в точности соответствовали клиническим проявлениям генитальной язвенной болезни, вызванной вирусом Эпштейн-Барр, приведенным в 24 литературных источниках [10].

ВЫВОДЫ

1. Острая язва вульвы Липшютца-Чапина – редкое заболевание половых органов у молодых женщин и девушек.

2. В последние годы в качестве этиологи-

ческого фактора этого заболевания чаще выступает вирусная инфекция Эпштейн-Барр.

3. Клиническими особенностями Эпштейн-Барр инфекции половых органов является сильнейшая, нестерпимая болезненность язв, наличие преимущественно одиночных крупных язв, покрытых фибриным сгустком черного цвета, придающего им некротический вид, недомогания, повышение температуры, длительность заболевания 3-4 недели.

4. Положительный результат ИФА на вирус Эпштейн-Барр можно получить только на 2-й – 3-й неделе после появления острой язвы вульвы Липшютца-Чапина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыршина С.В. Острая язва вульвы Липшютца — Чапина: рациональная диагностика и терапия [Электронный ресурс] / С. В. Батыршина, Е. И. Юнусова, Е. И. Халевина // Evrika.ru : профессиональная сеть для врачей. Мед. образоват. информ. портал. – Режим доступа: <http://www.evrika.ru/article/923>. – Заголовок с экрана.

2. Ганчев Б. Б. Дерматовенерологическая терминология: Пер. с болг. Т. В. Матвеевой. – София: Медицина и физкультура, 1968. – С. 348.

3. Жучимова Н. Л. Острая язва вульвы / Н. Л. Жучимова, Ю. М. Бочкарев, Е. А. Чигвинцева, В. И. Сурганова // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. — № 1. — С. 33-35.

4. Кожные и венерические болезни: справочник / под редакцией О. Л. Иванова. – М.: Медицина, 2007. – 336 с.

5. Мавров И.И. Половые болезни : руководство. – Харьков: Факт, 2005. – 889 с.

6. Прохоренков В.И. Дифференциальная диагностика эрозивно-язвенных поражений гениталий. / В. И. Прохоренков, К. Цурган // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 218–222.

7. Шадыев У. Х. Острая язва вульвы Липшютца – Чапина [Электронный ресурс] / У. Х. Шадыев // Дерматология в России: нац. сервер дерматологии. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/ostraya-yazva-vulvy-lipshyuttsa%C2%A0%E2%80%93-chapina>. – Заголовок с экрана.

8. Brown Z.A. Genital ulceration and infectious mononucleosis: Report of a case / Brown Z.A., Stenchever M.A. // Am J Obstet Gynecol. – 1977. – Vol. 127. – P. 673-674.

9. Cheng S.X. Genital ulcers caused by Epstein-Barr virus / Cheng S.X., Chapman M.S., Margesson L.J., Birenbaum D. // J Am Acad Dermatol. – 2004. – Vol. 51. – P. 824-826.

10. Genital ulcers as initial manifestation of Epstein – Barr virus infection: two new cases and a review of the literature / Halvorsen J.A., Brevig T., Aas T. [et all.] // Новости дерматологии и венерологии Южного Кавказа. – 2007. – № 1 (4). – С. 61–65.

11. Lipschütz B. Über eine eigenartige Geschwürsform des weiblichen Genitales (ulcus vulvae acutum) / B. Lipschütz // Arch Dermatol Syph (Berlin). – 1913. – В. 114. – S. 363-395.

12. Ulcere de Lipschütz au cours d'une primo-infection a virus Epstein-Barr / Pelletier F., Leb-lanc L., Estavoyer J-M. [et al]. // Ann Dermatol Venerol. – 2002. – Vol. 129. – P. 905-907.

ДО ПИТАННЯ ПРО
ЕТИОЛОГІЮ ГОСТРОЇ
ВИРАЗКИ ВУЛЬВИ
ЛІПШЮТЦА – ЧАПІНА

Дунаєва Г.О.¹,
Дунаєва А.Є.²

Харківська медична академія
післядипломної освіти¹

Харківський міський шкірно-
венерологічний диспансер №5²

Резюме. Обговорюється питання етіології рідкісного захворювання – гострої виразки вульви Ліпшютца – Чапіна. Наводиться 2 випадки захворювання, викликаних вірусом Епіштейна – Барра.

Ключові слова. Гостра виразка вульви, етіологія, вірус Епіштейн – Барра

TO THE QUESTION OF
LIPSCHUTZ – TSCHAPIN'S
ACUTE VULVAR ULCER
ETIOLOGY

Dunayeva G.A.¹,
Dunayeva A.E.²

Kharkov Medical Academy
of Postgraduate Education¹;

Kharkov Skin and Venereal
Diseases Department №5²

Abstract. The question of rare disease etiology such as Lipschütz – Tschapin's acute vulvar ulcer is discussed. 2 cases of the disease caused by Epstein – Barr virus are given.

Key words. Acute ulcers of the vulva, etiology, Epstein-Barr virus

Новости медицины

НАЙДЕНА ПРИЧИНА ВОЗНИКНОВЕННЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ученые Мельбурнского института расшифровали структуру белка, отвечающего за инициирование одной из форм клеточной смерти. Данное открытие позволит ученым плотнее заняться разработкой лекарств против болезни Крона и ревматоидного артрита, а так же даст приблизиться к пониманию развития хронических процессов в теле человека, сообщает Medical News Today. Белок под названием MLKL влияет на работу сигнальных путей, которыми обусловлен процесс некроптоза. Данный процесс несколько отличается от стандартной гибели клеток, он является совокупностью процессов, связанных с запрограммированной гибелью клетки и обычным ее некрозом. Такая гибель чаще всего происходит при заражении клетки вирусом или поражением микрофлорой

Настоящее исследование обнаружило некоторые агенты, которые не дают клетке умереть от инфекции, предотвратив тем самым дальнейшее поражение тканей. Клетка продолжает существовать, при этом сохраняя очаг хронического воспалительного заболевания. А защитные функции организма не позволяют эффективно с ним бороться, так как современные лекарственные средства иногда являются неэффективными в подобных случаях. Исследование молекулы MLKL показало, что данный фермент нуждается в первичной активации. Только тогда он способен запускать процесс некроптоза. Структура данного белка отличается от строения других сигнальных белков. Это позволит в будущем разработать средство, действующее избирательно только на него, что позволит эффективно бороться с очагами хронического воспаления.

Источник: <http://medvesti.com/news>

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
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»
от 29.08.2013 г., протокол № 8*

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», учредителем которой является Институт 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. В дальнейшем автор предоставляет право Редакции как лично, так и через представителей размещать в сети Интернет его рукопись без ограничений мест и количеств таких размещений. В рамках настоящего Договора редакция имеет право использовать рукопись статьи следующими способами:

извлечение метаданных статьи в целях включения их в наукометрические базы данных для организации доступа пользователей в сети Интернет к материалам на условиях настоящего Договора;

воспроизведение электронных копий статей в архивных целях и хранение таких архивных копий;

доведение материалов до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к материалам из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения) в порядке и на условиях настоящего Договора, а именно: воспроизведение и распространение материалов посредством предоставления пользователям возможности просмотра, скачивания и копирования их электронных копий в наукометрических базах данных, представленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет (открытый доступ).

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

1. Подписание автором (авторами) лицензионного соглашения с Редакцией.

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

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

4. 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. Перед заглавием в правом верхнем углу указывается индекс УДК. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов,

затем указывается полное название учреждения и города.

Резюме (до 400 знаков) помещают перед текстом статьи. Резюме подается на трех языках – русском, украинском, английском. Оно не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. В резюме необходимо указать название статьи, фамилию, имя, отчество авторов и название учреждения, в котором работают авторы статьи. В резюме на английском языке необходимо привести транслитерированный список используемой литературы.

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 – введение, 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 сверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

Иллюстрации и таблицы. Количество рисунков не должно превышать 5. Фотографии 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: Кирющенков А. П. Поли-кистозные яичники / Кирющенков А. П., Сов-чи 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 тромбoэмболией 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 проходят двойное слепое рецензирование. Если у рецензентов возникают вопросы, то статья с 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. Чернышевская, 7/9.

E-mail: idvamnu@mail.ru

Сделать пометку: статья в журнал

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

ДЛЯ ПОТАТОК