

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,
О. І. Літус
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 № 9 від 08.09.2016 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 та Google Scholar

Журнал «Дерматологія та венерологія» включено до Index Scopus та Російського індексу наукового цитування (РИНЦ).

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»,
№ 4 (74), 2016 р.

Підписано до друку 26.12.2016 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@ukr.net
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», 2016.

ЗМІСТ

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

- Л.Д. Калюжна*
Класифікація, нозологія та термінологія в сучасній дерматології 5
- А.О. Лопандіна*
Псоріаз та психоемоційні порушення 11

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- О.А. Сокол, О.П. Білозоров, О.Й. Мілютіна, Т.В. Частій, С.В. Унучко*
Аналіз взаємозв'язку поліморфізму першого ексона гена манан-зв'язуючого протеїна і показників фагоцитозу у хворих на урогенітальну патологію 20
- Г.М. Бондаренко, І.М. Нікітенко, Г.О. Семко, В.В. Кутова, І.В. Зюбан*
Порушення системи гемостазу й функціонування ендотелію судин у пацієнтів на приховані форми сифілісу 27
- С.К. Джораєва, О.В. Щоголева, В.В. Гончаренко, Т.В. Осінська, С.В. Унучко, І.В. Усік, А.Р. Бабута*
Моніторинг серологічних маркерів уреоплазменної інфекції серед пацієнтів венерологічної клініки 34

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, І.М. Брнова*
Акне: динаміка змін мікробіоценозу в процесі саногенезу в пацієнтів, які отримували системні ретиноїди 43
- Ю.О. Герасименко*
Дослідження білків p16, p19, p21, p53 у шкірі хворих на псоріаз в динаміці комплексного лікування з використанням імуномодулюючого препарату 55
- І.Є. Кізіна*
Вплив клініко-демографічних факторів та коморбідності на якість життя хворих на оніхомікоз 64
- Г.І. Мавров, О.Є. Назорний, В.І. Миронюк*
Реабілітація хворих з хронічними запальними процесами в сечостатеих органах 72

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Н.М. Іванова, А.Ю. Волянський*
Ліпосомальна антигрипозна вакцина (експериментальне дослідження) 79

ДЛЯ АВТОРІВ

- ВИМОГИ ДО АВТОРІВ 84

СОДЕРЖАНИЕ

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Л.Д. Калюжная

Классификации, нозология и терминология в современной дерматологии..... 5

А.А. Лопандина

Псориаз и психоэмоциональные расстройства 11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.А. Сокол, А.П. Белозоров, Е.И. Милютина, Т.В. Частий, С.В. Унучко

Анализ взаимосвязи полиморфизма первого экзона гена маннан-связывающего белка и показателей фагоцитоза у больных с урогенитальной патологией 20

Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко, Г.А. Семко, В.В. Кутовая, И.В. Зюбан

Нарушения системы гемостаза и функционирования эндотелия сосудов у пациентов со скрытыми формами сифилиса..... 27

С.К. Джораева, Е.В. Щеголева, В.В. Гончаренко, Т.В. Осинская, С.В. Унучко, И.В. Усик, А.Р. Бабута

Мониторинг серологических маркеров уреаплазменной инфекции среди пациентов венерологической клиники 34

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораева, И.М. Бронова

Акне: динамика изменений микробиоценоза в процессе саногенеза у пациентов, получающих системные ретиноиды..... 43

Ю.О. Герасименко

Исследование белков p16, p19, p21, p53 в коже больных псориазом в динамике комплексного лечения с применением иммуномодулирующего препарата..... 55

И.Е. Кизина

Влияние клинико-демографических факторов и коморбидности на качество жизни больных онихомикозом 64

Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, В.И. Миронюк

Реабилитация больных с хроническими воспалительными процессами мочеполовых органах..... 72

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Иванова, А.Ю. Волянский

Липосомальная антигриппозная вакцина (экспериментальное исследование)..... 79

ДЛЯ АВТОРОВ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 84

CONTENTS

RESEARCH VIEW

L.D. Kaljuzhnaja

Classifications, nosology and terminology in modern dermatology..... 5

A.A. Lopandina

Psoriasis and psycho-emotional disorders 11

ORIGINAL RESEARCHES

O.A. Sokol, O.P. Bilozorov, O.I. Milutina, T.V. Chastii, S.V. Unuchko

Analysis of the relationship of the first exon gene polymorphism mannose-binding protein and indicators of phagocytosis in patients with urogenital pathology 20

G.M. Bondarenko, I.M. Nikitenko, G.O. Semko, V.V. Kutova, I.V. Zyuban

Breach of functioning hemostasis and vascular endothelium in patients with latent forms of syphilis 27

S.K. Dzhoraeva, O.V. Schegolyeva, V.V. Goncharenko, T.V. Osinskaya, S.V. Unuchko, I.V. Usik, A.R. Babuta

Serology marker monitoring of ureaplasma infection with patients of venerology clinic 34

CLINICAL OBSERVATIONS

Y.F. Kutasevich, S.K. Dzhoraeva, I.M. Bronova

Acne: dynamics of microbiocenosis changes in the process of sanogenesis for patients administered with systemic retinoids 43

J.O. Herasimenko

The study of proteins p16, p19, p21, p53 in the skin of patients with psoriasis in the dynamics of complex treatment using the immunomodulatory drugs 55

I.E. Kizina

Impact of clinical and demographics factors and comorbidity on quality of life in patients with onychomycosis..... 64

G.I. Mavrov, A.E. Nagorniy, V.I. Myronyuk

Rehabilitation of patients with chronic inflammatory processes in urogenital organs 72

EXPERIMENTAL RESEARCHES

N.N. Ivanova, A.Ju. Volunsky

The liposomal antiinfluenzal vaccine (experimental research)..... 79

DEMANDS TO AUTHORS

STANDARDS FOR AUTHORS 84

КЛАССИФИКАЦИИ, НОЗОЛОГИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ

Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме. В статье представлен исторический обзор подходов к классификации дерматологических заболеваний. Затронуты дискуссионные вопросы современной классификации и терминологии заболеваний кожи.

Ключевые слова: заболевания кожи, классификация, терминология

Кожа является самым большим органом человеческого организма и имеет многочисленные потенциальные отклонения – в итоге существует около 1500 кожных заболеваний и множество их вариантов. Мы относительно невежественны в патогенезе большинства из них, хотя следует признать, что знания по патологиям кожи быстро разрастаются, особенно с позиции молекулярной медицины и генетики.

Поэтому заболевания кожи классифицируются с очевидно разных позиций. Так, ученые предлагают полагаться на совершенно разные критерии: вид высыпаний, их локализацию, реакцию на окружающие факторы; на патогенез (если он известен) – такие критерии как генетические аномалии, инфекционная этиология или аутоиммунные механизмы; основную структурную особенность заболевания (эпидермальные заболевания, патология меланоцитов, сосудистые изменения и др.). В качестве вступления в предложенную медицинскую проблему необходимо обозначить смысловую нагрузку предложенных слов. Терминология (лат. *terminus* – граница, предел; греч. *logos* - учение) – совокупность терминов, используемых

в определенной области знаний. Нозология (греч. *nosos* – болезнь; греч. *logos* - учение) – учение о болезнях, позволяющее решать основную задачу частной медицины [1].

Многие годы врачи пытались классифицировать заболевания кожи. *Plenk* и *Willan* были первыми, кто попытался заложить учение о кожных заболеваниях и составить классификацию на основе увеличения числа наблюдений, касающихся патологических особенностей. Основные врачи-классификаторы в истории дерматологии: *Hippocrates*, *Galen*, *Hieronimus Mercurialis*, *Plenk*, *Willan*, *Alibert*, *Hebra*, *Degos* [5].

Hippocrates (460-377 до.н.э.) разделил кожные заболевания на 2 типа: локальные (независимые) и конституциональные (результат попытки организма избавиться от заболевания). В трудах *Hippocrates* даются первые структурированные подходы к заболеваниям кожи.

Последующие столетия были свидетелями множества работ, которые частично благодаря работам *Celsus*, *Galen* и арабских авторов, привели к созданию медицинских энциклопедий, хотя приближения к заболеваниям кожи тогда еще не было.

Galen (129-199 н.э.) делил заболевания кожи на те, которые локализованы на голове (hairy parts), и те, которые возникают на остальной коже (nonhairy parts). Эта классификация оказывала влияние на медицинскую мысль до 18-го века.

Hieronymus Mercurialis (1530-1606) был профессором медицины в университете Парижа. Он классифицировал заболевания кожи на те, которые свойственны скальпу, и те, которые размещены на всей коже. Позже он разделил заболевания на 3 подтипа, отличающиеся характерными особенностями – цвет, текстура и размеры.

Рациональная дерматологическая мысль не появлялась до 17-го века. *J. Plenck* впервые ввел в дерматологию нозологию, что позволило внести в клиническую практику элементарные основы, позже пересмотренные и улучшенные *Willan* и *Bateman*.

J.J. Plenck (1738-1807) – венский врач, который стал известен, написав первый трактат о лечении сифилиса ртутью. Он написал много книг и по другим специальностям, при этом, что интересно, он оказал заметное влияние на японскую медицину. В основном *Plenck* был классификатором, но не новатором. Наконец, он написал книгу по основам болезней кожи (на 124 страницах), опубликовав ее в Вене. Он выделил 150 типов болезней кожи в 14 категориях. Его классификация не нашла поддержки или последователей, пока не появились научные труды *Willan*.

R. Willan (1757-1812) был знахарем из Йоркшира. Он, видимо, знал классификацию *Plenck*. В 1790 г. он представляет свою классификацию, в некоторых чертах похожую на классификацию *Plenck*. *Willan* публикует 4-томную книгу «Болезни кожи», в которой делит болезни кожи на 8 разделов. Человек он был, повидимому, самобытный: занимался кроме медицины фольклором, антиквариатом, став членом Британского общества антикваристов. Как врач он постоянно пропагандировал водолечение, писал о влиянии погоды на заболевания.

Французская школа попыталась учредить естественную нозологию, неудачно

испорченную определенным недостатком прагматизма. *J.L. Alibert* (1768-1837) был знаменитостью в госпитале святого Луи в Париже, являющегося центром дерматологии в то время. Он разработал сложную классификацию болезней кожи. В заболеваниях кожи он выделил 12 разделов и 12 групп. Но, надо признать, своей сложностью его классификация привнесла путаницу в систему болезней кожи.

Во второй половине 19-го века появились основные дерматологические школы: *Hebra*, который поднял нозологические подходы до анатомического уровня; *Hardy, Bazin*, тяготевшие к диатезу; *Wilson* синтезировавший эти два направления. *F. Hebra* (1816-1880) был венским корифеем в дерматологии. Его патолого-анатомическая система классификации распределила заболевания кожи в 12 групп. Он в меньшей степени опирался на клинические критерии *Willan*. Классификация *Hebra* имела и имеет громадное влияние на организацию многих стандартов дерматологических руководств. В 20-м веке догматизм морфологической систематизации несколько уменьшился и был заменен этиологическим подходом, а затем восстановлен в работе *Degos* в 1953 г. Более поздние нозологические и клинические знания важны, но в это время начинают учитывать патофизиологию заболеваний, иногда возвращаясь к анатомической структуризации на основе систематизации, построенной на технологических достижениях.

Однако почти все классификации имели изъяны. С развитием молекулярной биологии была заложена этиологическая классификация – система безотносительная к клиническим проявлениям. В большинстве руководств использованы комбинации этих двух систем. Успешное развитие молекулярной биологии усилило последовавший акцент на морфологии, как основе классификации. Этиологическая классификация заболеваний кожи имеет следующие помехи: во-первых, нет смысла в изучении диагноза, так как реакции копируются в коже, не определяя их причину; во-вторых, новые

представления об этиологических достижениях не приводят к осязаемой подсказке; в-третьих, и сейчас, и в будущем этиология вряд ли будет окончательно известна [2].

Представленные классификации ушли в забвение. В большинстве книг присутствуют такие критерии, как необычная комбинация локализации (например, ногти), морфологии (например, буллезные заболевания), этиологии (например, аутоиммунные заболевания) и др.

В настоящее время некоторые проблемы классификаций, прежде всего, решают установление эпидемиологической системы для надзора за здоровьем популяции, проживающей в определенной стране. Эти проблемы включают, среди прочего, описание и применение стандартизированной системы диагностики в документации, а также описание некоторых разоблачений (несоответствий) в трактовке патологии [6].

На интернациональном уровне международная классификация болезней 10-го пересмотра МКБ-10 (ICD-10) обязана обеспечивать такой инструмент. Многие ученые (дерматологи и социологи) пришли к выводу, что международная классификация болезней не является адекватной для дерматологических диагнозов. Порой сталкивались с тем, что существует путаница в терминологии. Так, порой возникало несколько наименований для одного и того же расстройства, или, напротив, несколько расстройств имели одно и то же наименование. По этой причине Британская ассоциация дерматологов (BAD) разработала более адекватную классификацию в дерматологии, которую со временем переняла американская ассоциация. Индекс дерматологии в этой классификации имеет исчерпывающий перечень из 21 классов (по буквам от A до Z). Индексация, предложенная в Великобритании, безусловно, грамотная и исчерпывающая с позиции дерматологов. Так, в этой классификации выделяют такие обоснованные группы: инфекционные заболевания, поражающие кожу; реакции на механические, термические, радиационные раздражители; дерматит/экзема; пси-

ризм; папулосквамозные и грануломатозные болезни кожи; крапивница, эритема и другие воспалительные дерматозы; расстройства цвета кожи; заболевания, связанные с сосудами кожи; болезни дермы и гиподермы; конкретные дерматозы; болезни соединительной ткани, иммунобуллезные и связанные с ними заболевания; метаболизм и нарушение питания, влияющие на кожу; психологические, психиатрические и неврологические расстройства, влияющие на кожу; кожные маркеры внутренних расстройств; дерматозы в результате лечения или ядов; генетические и хромосомные нарушения, затрагивающие кожу; дерматозы, специфические для возраста и пола; невусы и аномалии развития кожи; доброкачественные и злокачественные инфильтрации кожи. Привлекает внимание последний параграф под знаком “Z” – «диагноз не закодирован», что вызывает глубокое уважение к составителям, признающим невозможность окончательно вложить все дерматозы в прокрустово ложе классификации. Следует признаться самим себе, специалистам – практикующим дерматологам, насколько несовершенна для дерматологии система МКБ-10. и, пожалуй, мы были бы вынуждены отмечать патологию в основном именно по букве “Z”, что было бы честнее, нежели мы проставляем порой надуманный шифр. Но такова действительность и мы обязаны полагаться на МКБ-10 и пользоваться только этой системой.

Представленный исторический обзор в который раз свидетельствует о глубоких, аналитических подходах к классификациям и их роли в осмыслении любой патологии с позиции современных достижений. Поэтому следует четко представлять, что не может быть реализована придуманная каким-либо специалистом классификация, она может носить только «рабочий» характер, использоваться в его работах как удобный для автора инструмент.

Если такие трудности встречает дерматология в создании классификаций, то следует представлять, как недопустимо манипулировать терминологией, которая также пре-

терпеваает изменения, соответствующие времени, современным позициям. Яркий пример то ли сопротивления, то ли незнания – это терминология атопического дерматита. Понятие «атопия» произошло от греческого слова *atopos*, означающего странный или необычный. В 1892 году *Besnier* первым описал связь атопического дерматита с аллергическим ринитом и астмой. Позже *Perry* сослался на *Coca* и *Cooke*, как на описавших триаду атопии. В 1930 году *Hill* и *Sulzberger* назвали кожные проявления атопии «атопическим дерматитом», заменив такие термины, как нейродерматит и атопическая экзема. Так было до того времени, пока в 1980 году *Hanifin* и *Rajka* не предложили характеристику критериев, которые закрепили единство позиций по атопическому дерматиту. В 1994 году Британская рабочая группа усовершенствовала критерии *Hanifin* и *Rajka* в сжатой и утвержденной форме с целью обеспечить эпидемиологическое изучение заболевания. Они же представили в своей работе синонимы атопического дерматита, от которых предлагалось отойти: атопическая экзема, детская экзема, пруриго Бенье, лишень Видаля, эндогенная экзема, эксудативный экзематид, конституциональный нейродерматит, диффузный нейродермит [3].

Сама история вопроса о наименовании атопического дерматита свидетельствует о том, что не случайно мировое сообщество дерматологов и аллергологов стремилось четко обозначить понимание этой патологии, как с клинической, так и с патофизиологической точек зрения. Именно с указанного времени начинается эпоха одного заболевания – «атопический дерматит». Хотелось бы подчеркнуть, что авторы такого подхода кроме клинической и научной унификации имели в виду и вопросы регистрации такого распространенного аллергодерматоза. Не в этом ли кроется такой досадный факт, что именно в Украине (с ее экологическими проблемами) заболеваемость атопическим дерматитом не растет, что происходит в настоящее время во всем мире, но и последовательно снижается.

Терминологическое упрямство, нежелание учитывать во многих вопросах дерматологии взгляд виднейших ученых дерматологов Европы и мира кажется странным и вызывает недоумение. Между тем, упорное использование термина «диффузный нейродермит» свидетельствует о пренебрежении к всемирным дерматологическим стандартам. Дело в том, что термин «диффузный нейродермит», как синоним атопического дерматита, в некоторой степени сохраняется в немецкоговорящих странах, кстати, с оговоркой по этому поводу. Ведущие дерматологи Германии уже даже монографии называют «Атопический дерматит» (*Atopic dermatitis – second edition*; T. Bieber, D. Leung. - 2009). Термин же «нейродермит» во всех руководствах используется только лишь для обозначения другого ограниченного зудящего заболевания – «ограниченного нейродермита» (син.: *neurodermatitis circumscripta, lichen simplex chronicus, lichen Vidal*). Те же авторы, которые продолжают пользоваться термином «диффузный нейродермит» в случаях генерализованной эритродермии, сопровождающейся нестерпимым зудом, забывают, что такое состояние, особенно развившееся не в младенческом, а в зрелом возрасте может оказаться Т-клеточной лимфомой кожи или *Cesary*-синдромом.

Удивляет и то, что врачи начали широко использовать термин «диффузная алопеция» (термин достаточно обывательский), повидимому не подозревая, что такого конкретного заболевания в современной номенклатуре нет, а три основные разновидности такой потери волос имеют совершенно разный генез, и, соответственно, разные термины и разное лечение.

В ряде случаев использование термина, принятого во всемирной нозологии болезни кожи на современном этапе, поможет нам выйти на уровень европейской дерматологии и, что также важно, не будет звучать «прогностическим приговором» для пациента. Речь идет о склеродермии. Заболевание имеет многовековую историю, так первое

упоминание об уплотнении кожи появилось в трудах *Hippocrates*, а первое описание больной женщины в 1753г. принадлежало *Carlo Cuzzio*. В 1854г. *Thomas Addison* описал клинические признаки заболевания и назвал его «Келоидный синдром Алибера». Название «склеродермия» присвоил этой патологии в 1877г. *Gintraс*. В 1924г. *Matsui* описал типичную патогистологическую картину с увеличением коллагена и утолщением сосудистой стенки, а в 1930г. *O'Leary* и *Nomland* отделили morphea от системного склероза [4]. Не удивительно ли, что уже с этого времени предложен, а со второй половины XX века закреплен термин «морфеа»? Таким образом, современная классификация склеродермии состоит из понятий системная склеродермия (склероз) и очаговая склеродермия. Системная склеродермия (склероз) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, при котором поражаются кожа, кровеносные сосуды и внутренние органы. Ключевые признаки системного склероза: заболевание характеризуется симметричным уплотнением кожи пальцев, кистей и лица, может генерализовываться; обычен феномен Рейно и часто развивается изъязвление пальцев; часто поражаются внутренние органы и может возникнуть поражение пищевода, сердца, легких; основным в терапии является лечение внутренних органов, изменения на коже при этом не меняются. В свою очередь системную склеродермию делят на 2 подтипа: ограниченный системный склероз (пальцы, кисти и лицо, CREST-синдром) и диффузный системный склероз.

Очаговая склеродермия (*morphea* и *lichen sclerosus*) – воспалительное заболевания кожи, неуклонно приводящие к склерозу. *Morphea* (син: локализованная склеродермия, очаговая склеродермия, округлая склеродермия, линейная склеродермия, в виде удара саблей). Следует отметить, что уже именно такой термин используют в мировой литературе. Мало того, он фигурирует в МКХ-10. В чем же преимущество такого разграничения и такого наименования. Это дает возможность врачу сразу определить заболевание как в отношении трактовки патологического процесса, так и в отношении передачи пациента с системным склерозом ревматологу. Но при этом хотелось бы обратить внимание и на реакцию больного на установленный диагноз. Больной и его семья (особенно в случае заболевания у ребенка) остро и порой трагически реагируют на диагноз «очаговая склеродермия». Поэтому принятый в настоящее время термин «морфеа» снимает это ненужное напряжение и облегчает взаимопонимание с врачом-дерматологом. Понимание проблемы склеродермии является существенным примером значимости использования современной терминологии.

Ведь следует согласиться, не углубляясь в предложенную проблему, что за последние годы термин «ретикулезы кожи» заслужено заменен термином «лимфомы кожи», а термин «коллагенозы кожи» справедливо забыт и уже никого не удивляет наименование группы заболеваний как «заболевания соединительной ткани».

ЛИТЕРАТУРА

1. Красиков В.Е. Патофизиология: Вопросы общей нозологии [Текст] / В.Е. Красиков. – Москва: Медицина, 2003. – С. 58-70.
2. Jackson R. Historical outline of attempts to classify skin diseases [Text] / R. Jackson // *Can Med Assoc J.* – 1977. – V.116. – N 10. – P.1165-1168.
3. Hanifin M. Diagnostic features of atopic dermatitis [Text] / M. Hanifin, G.Raika // *Acta Dermatol. Venereol. (Stockh)* – 1980. – 114(Suppl.).
4. Rocken M. Morphea and lichen sclerosus [Text] / M. Rocken, K. Ghoreshi. – In: *Dermatology.* – Sotsby, 2008; chapter 15 Atrophies and disorders of dermal connective tissues. – P.1469-1483.
5. Tiles G. The history of nosology in dermatology [Text] / G. Tiles, D. Wallach // *Ann Dermatol Venereol.* – 1989. – V.116. – N2. – P. 89.
6. Uber W. Classification of occupations [Text] / W. Uber – In: *Handbook of occupational dermatology.* – Springer, 2000. – P.27-31.

КЛАСИФІКАЦІЯ, НОЗОЛОГІЯ ТА ТЕРМІНОЛОГІЯ В СУЧАСНІЙ ДЕРМАТОЛОГІЇ

Калюжна Л.Д.

*Національна медична академія
післядипломної освіти ім. Шупика*

Резюме. В статті наведено історичний огляд підходів до класифікації дерматологічних захворювань. Порушені дискусійні питання сучасної класифікації та термінології захворювань шкіри.

Ключові слова: захворювання шкіри, класифікація, термінологія

Об авторе:

Калюжная Лидия Денисовна – профессор, доктор мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. Шупика

REFERENCES

1. Krasikov V.E. (2003) *Hftophysiologiya. Voprosy obschey nozoologii* [Patophysiology. Questions of general nosology]. – Moskow: Medicine, 58-70.
2. Jackson, R. (1977) Historical outline of attempts to classify skin diseases. *Can Med Assoc J.* 116(10), 1165-1168.
3. Hanifin, M., Raika, G. (1980) Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venereol. (Stockh)*; 114 (Suppl.).
4. Rocken, M., Ghoreshi, K. (2008) Morphea and lichen sclerosus. In: *Dermatology.* Sotsby, 2008; chapter 15 Atrophies and disorders of dermal connective tissues, 1469-1483.
5. Tiles, G., Wallach, D.(1989) The history of nosology in dermatology. *Ann Dermatol Venereol* , 116(2), 89.
6. Uber, W. (2000) Classification of occupations. In: *Handbook of occupational dermatology.* Springer, 27-31.

CLASSIFICATIONS, NOSOLOGY AND TERMINOLOGY IN MODERN DERMATOLOGY

Kaljuzhnaja L.D.

*Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education*

Abstract. In the article the historical review of going is presented near classification of dermatological diseases. The debatable questions of modern classification and terminology of diseases of skin are affected.

Key words: diseases of skin, classification, terminology

ПСОРИАЗ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

А.А. Лопандина

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. В статье представлен обзор современных сведений о психоэмоциональных нарушениях как коморбидном состоянии при псориазе. Обсуждается возможная взаимосвязь развития псориаза, тревоги и депрессии посредством иммунного воспаления, изменения функционирования оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и симпатической нервной системе. Уделено внимание роли мелатонина в развитии иммунных нарушений и депрессии при псориазе. Подчеркивается важность продолжения исследований взаимосвязи псориаза с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: псориаз, коморбидность, тревога, депрессия, воспаление, патогенез.

Псориаз – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кожи [1, 4, 11, 33]. Распространенность дерматоза среди населения планеты составляет от 0,1 до 7%. Высокий уровень заболеваемости псориазом на нынешнем этапе развития общества объясняется стремительным темпом жизни, экстремальными эмоциональными нагрузками, в результате чего происходит несоответствие между возможностями биологической природы человека и условиями жизни [5, 7, 8, 31]. В последние годы сформировано мнение специалистов об ассоциации дерматологических проявлений псориаза с поражением других органов и систем, следствием чего стало частое использование в научной литературе термина «псориатическая болезнь».

Иммунная природа псориаза состоит в усилении активации и увеличении количества Т-клеток и дендритных клеток, которые после миграции в кожу высвобождают провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ)-1, -6, -8, фактор некроза опухолей (ФНО) α , обуславливающие воспаление и усиление пролиферации кератиноцитов [1, 16, 33]. Гиперактивное состояние клеточного звена иммунитета в каскаде взаимодействий

между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами является ключевым моментом иммунопатогенеза псориаза, приводящим к развитию клинических проявлений заболевания. Пациенты с иммуноопосредованными болезнями имеют высокий риск развития «системной» коморбидности, например, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета, рассеянного склероза, депрессии [15, 24].

Депрессия и тревога, как аффективные расстройства, влияют на качество жизни пациента и усугубляют тяжесть течения псориаза [5, 6, 8, 22]. На сегодняшний день представляет большой интерес изучение механизмов взаимосвязи психических расстройств и псориаза. Считается, что воспаление играет ключевую роль в этой взаимосвязи. Многочисленные исследования демонстрируют участие медиаторов воспаления как в патогенезе псориаза, так и развитии психопатологических нарушений [17, 23, 32]. К ним можно отнести и циклические нарушения секреции гормона сна мелатонина, наблюдаемые и при псориазе, и при депрессии.

Согласно результатам исследования, психические расстройства наблюдаются более чем у 30% дерматологических больных [6, 14, 24]. Частота случаев депрессии и тревоги у пациентов с псориазом, в частности, значительно выше, чем в общей популяции, а по сравнению с другими дерматологическими состояниями, психическая заболеваемость у таких пациентов выше, а качество жизни ниже [28]. Яркая манифестация кожных проявлений псориаза может показаться очевидной причиной аффективных расстройств при дерматозе, связанных со смущением, стыдом, дискомфортом, но тот факт, что частота психических расстройств при псориазе выше, чем у других дерматологических больных с не менее очевидными фенотипическими проявлениями, требует детального изучения схожести и параллельности механизмов развития обоих состояний [5, 25, 27]. Среди отклонений, нередко сопровождающих псориаз, встречаются низкая самооценка, сексуальные дисфункции, тревожные состояния и депрессия [3, 13]. Около 80% страдающих псориазом указывают на негативное влияние болезни на качество жизни, включающее чувства, связанные с внешними проявлениями заболевания, такие как разочарование, злость, тревогу, склонность к алкогольной зависимости [2, 14, 30]. У мужчин при этом отмечается повышенная эмоциональная напряженность, неустойчивость, депрессивные тенденции, соматизация тревоги. Для женщин характерны аналогичные тенденции, однако более часто регистрируются аутизация, непрактичность, субъективизм [10].

К основным коморбидностям псориаза психологического или психиатрического профиля относятся алекситимия, тревога и депрессия [23]. Алекситимия – психологическое состояние личности, связанное с трудностью в определении и описании собственных эмоций, часто ассоциируется с психосоматическими патологическими состояниями, в том числе псориазом. Тревога – универсальная адаптационная реакция организма на стимулы, которые несут угрозу

или являются новыми для субъекта. В отличие от нормальной (физиологической) тревоги, патологическая является неадекватной реакцией организма на изменение условий внешней среды в виде беспочвенного беспокойства, чувства надвигающейся опасности, напряжения. Часто сочетается с психосоматозами (бронхиальной астмой, язвенной болезнью, псориазом) [6, 31]. Депрессия – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности.

Психические расстройства у больных псориазом сегодня находятся в центре внимания исследователей. Известно, что ассоциация с ними приводит к хронизации дерматозов, сокращению длительности ремиссии, усилению объективных и субъективных проявлений заболевания. Многими наблюдениями подтверждена роль эмоционально-стрессорных ситуаций в развитии воспаления при псориазе [7, 12]. Депрессия, как одно из психических коморбидных расстройств, может быть предиктором сердечно-сосудистой болезни, с повышенным риском коронарной недостаточности, что, вероятно, связано с ассоциацией депрессии и уровня сывороточных маркеров воспаления [9]. Различные исследования подтверждают влияние острого и хронического психологического стресса на индукцию хронического воспалительного процесса, а именно, развитие атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома.

Значение стресса в развитии псориаза неоспоримо, однако механизмы влияния психологического дистресса на течение дерматоза (дебют, рецидивы), остаются мало изученными, вероятно, воспаление является объединяющим фактором.

Увеличение содержания провоспалительных цитокинов, таких как простагландин E_2 (ПГЕ₂), С-реактивный белок (СРБ), ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 наблюдалось при основных депрессивных расстройствах, кроме этого была продемонстрирована взаимосвязь их уровня с тяжестью депрессии [18]. Спор-

ным остается вопрос, вызывает ли депрессия воспаление или наоборот.

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что лечение антидепрессантами с селективным ингибитором обратного захвата серотонина привело к значительному уменьшению не только симптомов депрессии, но и базовых уровней СРБ и ИЛ-6. Комплексный анализ показал, что психологический стресс повышает уровень воспалительных маркеров, таких как СРБ, ФНО α , некоторых ИЛ, вследствие чего увеличивается провоспалительный потенциал циркулирующих клеток иммунной системы, что при псориазе может способствовать обострению [35].

Во взаимосвязь между обострениями псориаза и расстройствами настроения (депрессия, тревога) могут быть вовлечены различные физиологические пути. Один из этих путей, более характерный для депрессивных состояний, включает патологическую активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. У обследованных лиц с депрессией выявлено постоянное повышение базового уровня кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона и кортизола. Такая гиперактивность ГГН оси может быть следствием изменения количества и активности рецепторов кортизола, которые работают в отрицательной обратной связи. Уменьшение числа и активности глюкокортикоидных рецепторов может привести к снижению обратной связи кортизола, что влечет за собой гиперактивность ГГН, наблюдаемую у больных депрессией и воспалительными заболеваниями кожи [21].

Исследования показали, что КРГ стимулирует синтез цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-11) в коже, усиливая тем самым экспрессию молекул межклеточной адгезии (VCAM и ICAM-1) кератиноцитами и рецептора главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). В ответ на стрессорные раздражители (ультрафиолетовое облучение, свободные радикалы, бактериальные и вирусные инфекции), КРГ активирует провоспалительные белки, модулирует транскрипцию ДНК клеток, запуская иммунную

реакцию. Кератиноциты, пребывая в иммуноактивном состоянии, могут участвовать в развитии воспаления в коже, аналогичного псориазу, что подтверждается иммуногистохимическими исследованиями биоптатов кожи больных псориазом, при котором происходит увеличение экспрессии КРГ [34]. Независимо от того, продуцируется ли он локально или доставляется периферическими нервами, КРГ может быть ключевым компонентом оси «мозг – кожа», опосредуя взаимодействия между центральными и периферическими путями реагирования на стресс.

Помимо роли ГГН оси в формировании воспаления немаловажное участие принимает симпатическая нервная система (СНС). Именно тревожные состояния коррелируют с активацией СНС и подавлением активности блуждающего нерва. СНС иннервирует центральные и периферические лимфоидные органы и участвует в промоции воспаления, регулируя провоспалительные цитокины, а также усиливая мобилизацию и высвобождение гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников в свободный кровоток [26].

Норадреналин является наиболее важным участником симпатического влияния на иммунную систему. Выявлена избыточная секреция норадреналина в ответ на стресс у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми лицами [4]. Из всех подтипов рецепторов, участвующих в симпатической реакции на стресс, альфа-адренергические рецепторы (α -АР) определены в качестве медиаторов, обуславливающих увеличение продуцирования провоспалительных цитокинов. Норадреналин, выделяемый в ответ на стресс, активирует α -АР в макрофагах и дендритных клетках, впоследствии происходит увеличение выделения ФНО α и подавление противовоспалительного ИЛ-10. В противоположность этому, активация α -АР в тех же иммунных клетках ингибирует выделение ФНО α и увеличивает синтез ИЛ-10, а в Т-клетках активация β 2-АР ингибирует выделение ИЛ-2, необходимого для пролиферации лимфоцитов, обеспечивающих разви-

тие адекватной иммунной реакции. Поэтому хронический стресс может стать основной проблемой для пациентов с депрессией/тревогой [38].

Существует достаточно доказательств влияния хронического стресса на развитие иммуносупрессии или иммунной дисрегуляции, при этом конкретное действие определяется целым рядом индивидуальных факторов. Физиологические уровни глюкокортикоидов усиливают иммунные реакции путем повышения реактивности Т-клеток к ИЛ-2, стимулируя синтез цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) и поддерживая к ним биологическую чувствительность [36]. Депрессия и тревога могут способствовать ухудшению воспалительных заболеваний, одним из которых является псориаз, активируя как ГГН ось, так и СНС. Исследования показали, что у лиц с аффективными расстройствами наблюдаются нарушения в этих физиологических системах, способствующие постоянной иммунной активности. Кроме того, у этих групп населения повышена чувствительность к острым стрессогенным факторам, что еще больше изменяет иммунную функцию и может привести к резкому усилению хронического воспаления и обострению аутоиммунных заболеваний [36].

Если рассматривать обратную взаимосвязь воспаления и аффективных расстройств, можно отметить, что индукция воспалительного состояния при псориазе может ускорить изменения в настроении, включая депрессивные симптомы. В одном из исследований показано, что введение провоспалительных цитокинов крысам приводило к формированию «болезненного поведения», включающего симптомы депрессии: ухудшение сна, снижение аппетита и сексуальной активности [19]. В другом исследовании установлено, что использование ингибитора ФНО α этанерцепта в лечении псориаза приводит к снижению усталости и регрессу депрессивных симптомов [20].

Провоспалительные цитокины не единственные биомаркеры, связывающие депрессию и псориаз. Депрессия связана с нарушениями в секреции гормона сна мела-

тонина, уровень которого в норме зависит от циркадных ритмов – повышается в ночное время, достигая пика между 2 и 4 часами утра. Известно, что мелатонин регулирует суточный цикл сна, а также модулирует иммунную функцию. Уменьшая уровни ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8, мелатонин теоретически может ослабить выраженность воспалительных заболеваний [29]. Дисрегуляция мелатонина наблюдается также при вульгарном псориазе в виде снижения экскреции уровня в ночное время [37]. Клиническая практика может указывать на роль мелатонина при депрессии и псориазе, например, использование фототерапии – эффективного метода лечения депрессии, который также применяется и в лечении псориаза. Механизм, лежащий в основе его эффективности при псориазе пока не изучен, но современная концептуальная модель подразумевает ингибирование пролиферации кератиноцитов, и, что более важно, иммуномодуляцию с помощью влияния на состав цитокинов и экспрессию рецепторов цитокинов, снижение уровня адгезивных молекул, необходимых для целевой миграции иммунных клеток, изменение типов и функций антиген-презентирующих клеток и индукции апоптоза лимфоцитов.

Таким образом, псориаз и психоэмоциональные расстройства взаимосвязаны на уровне тонких патогенетических процессов, где основным связующим звеном выступает воспаление. Немаловажными являются различные пути усиления воспаления при псориазе в зависимости от разновидности сопутствующего аффективного расстройства (депрессия или тревога). Мелатонин может изучаться в качестве метода лечения депрессии, сопутствующей псориазу. В клиническом плане прослеживается взаимно усугубляющая течение заболевания коморбидность, когда колебания настроения влияют на степень тяжести псориаза, а усиление кожных проявлений – утяжеляют психический статус. Понимание общих причин этих состояний поможет найти правильные терапевтические решения с выбором потенциальных мишеней для воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрашко Ю. Современная модель иммунопатогенеза псориаза: пути эффективного воздействия. [Текст] / Ю. Андрашко // *Дерматолог.* – 2011. – Том 2, № 1. – С. 99-101.
2. Артёменко А. Ф. Личностные особенности больных псориазом [Текст] / А. Ф. Артеменко // *Мед. психол.* – 2012. – № 1. – С. 37-42.
3. Артёменко А. Ф. Особенности сексуальности при псориазе у мужчин [Текст] / А. Ф. Артёменко // *Міжнародн. мед. журн.* – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 23-26.
4. Біловол А.М. Розповсюджений псориаз та при ускладненні його перебігу [Текст] / А.М. Біловол, В.Б. Ніколаєва, К.Н. Галузинська // *Дерматол. венерол.* – 2016. – № 1 (71) – С. 16-20.
5. Владимірова І. С. Характеристика сучасного течення псориаза і фактори, що визначають якість життя пацієнтів [Текст] / І.С. Владимірова, К.Н. Монахов, О.А. Суховська // *Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол., врачебн. косметол.* – 2011. – № 4. – С. 27-34.
6. Гуменюк Л.Н. Типологія відношення до хвороби у хворих на псориаз [Текст] / Л.Н. Гуменюк, Н.С. Ольшевська, Д.В. Прохоров // *Мед. психол.* – 2011. – № 3. – С. 17-18.
7. Донцова Е.В. Особливості психоемоційного стану хворих на псориаз з метаболічним синдромом [Текст] / Е.В. Донцова // *Terra Medica.* – 2013. – № 2. – С. 39-41.
8. Каденко О.А. Особливості психічного стану хворих на псориаз, що перебувають на стаціонарному лікуванні [Текст] / О.А. Каденко, І.В. Томаржевська // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2011. – № 1. – С. 34-39.
9. Кикта С.В. Депресії у хворих на псориаз [Текст] / С.В. Кикта, М.Ю. Дробіжев, Т.А. Белоусова // *Фарматека.* – 2010. – № 11 (205). – С. 84-90.
10. Парфенова Л.А. Изменение психоемоциональных показателей больных псориазом в сочетании с ишемической болезнью

REFERENCES

1. Andrashko, Ju. (2011). Sovremennaya model' immunopatogeneza psoriaza: puti effektivnogo vozdeystviya [An up-to-date model of the immunopathogenesis of psoriasis: the way of effective action.]. *Dermatolog*, 1, 99-101
2. Artyomenko, A. F. (2012) Lichnostnyie osobennosti bolnyih psoriazom [Personality characteristics of patients with psoriasis]. *Med. Psych.*, 1, 37-42.
3. Artyomenko, A. F. (2011) Osobennosti seksualnosti pri psoriaze u muzhchin [Features of sexuality in men with psoriasis]. *Mizhnarodn. Med. Zhurn*, 3, 23-26.
4. Bilovol, A.M., Nikolaeva, V.B., Galuzinskaya, K.N. (2016) Rozpovsyudzheniy psoriaz ta pri uskladnenni yogo perebigu [Extensive psoriasis and its complications]. *Dermatol. Venerol*, 1(71), 16-20.
5. Vladimirova, I. S., Monahov, K.N., Suhovskaya, O.A. (2011) Harakteristika sovremennogo techeniya psoriaza i faktory, opredelyayushchie kachestvo zhizni patsientov [Characteristics of the course of psoriasis and the factors that determine the quality of life of patients]. *Sovr. probl. dermatovenerol., immunol., vrachebn. kosmetol.*, 4, 27-34. .
6. Gumenyuk, L.N., Olshevskaya, N.S., Prohorov, D.V. (2011) Tipologiya otnosheniya k bolezni u bolnyih psoriazom [Attitude to the disease of the patients with psoriasis]. *Med. Psych.*, 3, 17-18. .
7. Dontsova, E.V. (2013) Osobennosti psihoemotsionalnogo sostoyaniya bolnyih psoriazom s metabolicheskim sindromom [Features of mental and emotional state of patients with psoriasis and metabolic syndrome]. *Terra Medica*, 2, 39-41.
8. Kadenko, O.A., Tomarzevska, I.V. Osoblivosti psihichnogo stanu hvorih na psoriaz, scho perebuvayut' na statsionarnomu likuvanni [Features of the mental state of hospitalized patients with psoriasis]. *Ukr. dermat. vener. kosmetol. magazin*, 1, 34-39.
9. Kikta, S.V., Drobizev, M.Yu., Belousova, T.A. (2010) Depressii u bolnyih psoriazom

- сердца после терапии с мексикором [Текст] / Л.А. Парфенова, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина, В.Р. Хайрутдинов // Усп. совр. естествозн. – 2015. – № 3. – С. 65-69.
11. Пинегин Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза [Текст] / Б. В. Пинегин // Рос. журн. кожн. вен. болезн. – 2013. – № 3. – С. 19-25.
12. Разумная Ф.Г. Влияние комплексного лечения с применением психофармакологических средств на клинические проявления и тревожное состояние больных псориазом [Текст] / Ф.Г. Разумная, О.М. Капулер, Ф.С. Зарудий // Эксп. клин. дерматокосметол. – 2013. – № 8. – С. 36-40.
13. Терлецкий О.В. Психологическая характеристика и психофармакотерапия больных псориазом [Текст] / О.В. Терлецкий // Вестн. психотер. – 2011. – № 39 (44). – С. 112-117.
14. Тимошкина М.В. Поиск новых направлений фармакологической коррекции [Текст] / М.В. Тимошкина, Т.А. Тюкина, О.А. Дикова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Т.9, № 2. – С. 796-798.
15. Федотов В.П. Взаимосвязь между степенью тяжести псориаза и уровнем ФНО- α у больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью [Текст] / В.П. Федотов, В.А. Визир, Г.И. Макурина // Запорожск. мед. журн. – 2015. – №3 (90). – С. 43-47.
16. Хайрутдинов В.Р. Роль CD11с-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза [Текст] / В.Р. Хайрутдинов // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 3. – С. 58-64.
17. Connor C. Exploring the physiological link between psoriasis and mood disorders [Text] / C.J. Connor, V. Liu, J.G. Fiedorowicz // Dermatol. Res. Pract. – 2015. – Article ID 409637. – 11 p.
18. Dowlati Y. A meta-analysis of cytokines in major depression [Text] / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfageret // Biol. Psych. – 2010. – Vol.67, № 5. – P. 446-457.
19. Dunn A.J. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? [Text] / A.J. Dunn, A.H. Swiergiel, R. [Depressions in patients with psoriasis]. *Far-mateka*, 11(205), 84-90.
10. Parfenova, L.A., Bobintsev, I.I., Silina, L.V., Hairutdinov, V.P. (2015) *Izmenenie psioemotsionalnykh pokazateley bolnykh psoriazom v sochetanii s ishemicheskoy boleznью serdtsa posle terapii s meksikorom* [Changes of psychoemotional indicators in patients with psoriasis in combination with coronary heart disease after therapy with Mexicor]. *Usp. sovr. estestvozn.*, 3, 65-69.
11. Pinegin, B. V. (2013) *Rol' kletok immunnoy sistemy i tsitokinov v razvitii psoriaza* [The role of immune cells and cytokines in the development of psoriasis]. *Rus. jurnal of skin and ven. deseases*, 3, 19-25.
12. Razumnaya, F.G., Kapuler, O.M., Zarudiy, F.S. (2013) *Vliyanie kompleksnogo lecheniya s primeneniem psiofarmakologicheskikh sredstv na klinicheskie proyavleniya i trevozhnoe sostoyanie bolnykh psoriazom* [The effect of combined treatment with the use of psychopharmacological agents on the clinical manifestations and anxiety in patients with psoriasis]. *Eksp. klin. Dermatokosmetol*, 8, 36-40.
13. Terletskiy, O.V. (2011) *Psihologicheskaya harakteristika i psiofarmakoterapiya bolnykh psoriazom* [Psychological characteristics and pharmacotherapy of patients with psoriasis]. *Vestn. Psioter*, 39(44), 112-117.
14. Timoshkina, M.V., Tyukina, T.A., Dikova, O.A. (2014) *Poisk novykh napravleniy farmakologicheskoy korrektsii* [The search for new directions of pharmacological correction]. *Vestn. Psioter*, 2, 796-798.
15. Fedotov, V.P., Vizir, V.A., Makurina, G.I. (2015) *Vzaimosvyaz' mezhdru stepenyu tyazhesti psoriaza i urovnem FNO- α* [The relationship between the degree of severity of psoriasis and TNF- α levels in patients with psoriasis in combination with hypertension]. *Zapozhzhsk. Med. zhurn*, 3(90), 43-47
16. Hayrutdinov, V.R. (2012) *Rol' CD11s-pozitivnykh dendritnykh kletok v patogeneze psoriaza* [The role of CD11s-positive dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis]. *Vestn. dermatol. Venerol.*, 3, 58-64.
17. Connor, C., Liu, V., Fiedorowicz, J.G. (2015) *Exploring the physiological link between*

de Beaufort // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2005. – Vol. 29, № 4-5. – P. 891-909.

20. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial [Text] / S. Tying, A. Gottlieb, K. Papp et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367, № 9504. – P. 29-35.

21. Expression of the corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin axis in the various clinical types of psoriasis [Text] / E. Kim, D.H. Cho, H.S. Kim et al. // *Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 104-109.

22. Ghajarzadeh M. Associations between skin diseases and quality of life: a comparison of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata [Text] / M. Ghajarzadeh, M. Ghiasi, S. Kheirkhah // *Acta. Med. Iran.* – 2012. – Vol. 50, № 7. – P. 511-515.

23. Gul A. Experience of anxiety and depression among psoriasis patients [Text] / A. Gul // *Asian. J. Soc. Sci. Hum.* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 158-164.

24. Gupta M.A. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management [Text] / M.A. Gupta, A.K. Gupta // *Amer. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – Vol. 4, № 12. – P.833-842.

25. Karelson M. Quality of life and emotional state in vitiligo in an Estonian sample: comparison with psoriasis and healthy controls [Text] / M. Karelson, H. Silm, K. Kingo // *Acta. Derm. Venereol.* – 2013. – Vol. 93, № 4. – P.446-450.

26. Kreibig S.D. Autonomic nervous system activity in emotion: a review [Text] / S.D. Kreibig // *Biol. Psychol.* – 2010. – Vol. 84, № 3. – P.394-421.

27. Kumar V. Psychiatric morbidity in pemphigus and psoriasis: a comparative study from India [Text] / V. Kumar, S. K. Mattoo, S. Handa // *Asian. J. Psych.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 151-156.

28. Kurd S.K. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study [Text] / S.K. Kurd, A.B. Troxel, P.Crits-Christoph, J.M.Gelfand // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146, № 8. – P.891-895.

29. Melatonin: buffering the immune system [Text] / A. Carrillo-Vico, P.J. Lardone, N. Alva-

psoriasis and mood disorders. *Dermatol. Res. Pract.*, 11.

18. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfageret, W. (2010) A meta-analysis of cytokines in major. *Biol. Psych.*, 5(67), 446-457.

19. Dunn, A.J., Swiergiel, A.H., de Beaufort, R. (2005) Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 4-5(29), 891-909.

20. Tying, S., Gottlieb, A., Papp, K. et al. (2006) Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.*, 9504(367), 29-35.

21. Kim, E., Cho, D.H., Kim, H.S. et al. (2007) Expression of the corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin axis in the various clinical types of psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2(16), 104-109.

22. Ghajarzadeh, M., Ghiasi, M., Kheirkhah, S. (2012) Associations between skin diseases and quality of life: a comparison of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. *Acta. Med. Iran.*, 7(50), 511-515.

23. Gul, A. (2012) Experience of anxiety and depression among psoriasis patients. *Asian. J. Soc. Sci. Hum.*, 4(1), 158-164.

24. Gupta, M.A., Gupta, A.K. (2003) Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Amer. J. Clin. Dermatol.* 12(4), 833-842.

25. Karelson, M., Silm H., Kingo, K. (2013) Quality of life and emotional state in vitiligo in an Estonian sample: comparison with psoriasis and healthy controls. *Acta. Derm. Venereol.*, 4(93), 446-450.

26. Kreibig, S.D. (2013) Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol. Psychol.*, 3(84), 394-421.

27. Kumar, V., Mattoo, S. K., Handa, S. (2013) Psychiatric morbidity in pemphigus and psoriasis: a comparative study from India. *Asian. J. Psych.*, 2(6), 151-156.

28. Kurd, S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph, P., Gelfand, J.M. (2010) The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients

rez-Snchez et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, №4. – P. 8638-8683.

30. Mizara A. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease [Text] / A. Mizara, L. Papadopoulos, S. R. McBride // *Brit. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 166, № 5. – P. 986–993.

31. Moon H.-S. Psoriasis and psychodermatology [Text] / H.-S. Moon, A. Mizara, S.R. McBride // *Dermatol. Ther.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P.117-130.

32. Mufaddel A. Psychiatric comorbidity in patients with psoriasis, vitiligo, acne, eczema and group of patients with miscellaneous dermatological diagnoses [Text] / A. Mufaddel, A.E. Abdelgani // *Open. J. Psych.* – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 168-175.

33. Nestle O. Psoriasis [Text] / O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N. Eng. J. Med.* – 2009. – Vol.361, № 5. – P.496–509.

34. O’Kane M. The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease [Text] / M. O’Kane, E.P. Murphy, B. Kirby // *Experimental Dermatology.* – 2006. – Vol. 15, № 3. – P.143-153.

35. Stice E. Relation of depression to perceived social support: results from a randomized adolescent depression prevention trial [Text] / E. Stice, P. Rohde, J. Gau, C. Ochner // *Behav. Res. Ther.* – 2011. – Vol. 49, № 5. – P. 361-366.

36. Peters E.M.J. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin [Text] / E.M.J. Peters, C. Liezmann, B.F. Klapp, J. Kruse // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1262, № 1. – P. 118-126.

37. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms [Text] / L.B. Kartha, L. Chandrashekar, M. Rajappa et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52, № 6. – P.12-125.

38. Targeting β - and α -adrenergic receptors differentially shifts Th1, Th2, and inflammatory cytokine profiles in immune organs to attenuate adjuvant arthritis [Text] / C.L. Lubahn, D. Lorton, J.A. Schaller et al. // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5, article 346.

with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.*, 8(146), 891-895.

29. Carrillo-Vico, A., Lardone, P.J., Alvarez-Snchez, N. (2013) Melatonin: buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.*, 4(14), 8638-8683.

30. Mizara, A., Papadopoulos, L., McBride, S. R. (2012) Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease. *Brit. J. Dermatol.*, 5(166), 986-993.

31. Moon, H.-S., Mizara, A., McBride, S.R. (2013) Psoriasis and psychodermatology. *Dermatol. Ther.*, 2(3), 117-130.

32. Mufaddel, A., Abdelgani, A.E. (2014) Psychiatric comorbidity in patients with psoriasis, vitiligo, acne, eczema and group of patients with miscellaneous dermatological diagnoses. *Open. J. Psych.*, 3(4), 168-175.

33. Nestle, O., Kaplan, D.H., Barker, J. (2009) Psoriasis. *N. Eng. J. Med.*, 5(361), 496-509.

34. O’Kane, M., Murphy, E.P., Kirby, B. (2006) The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. *Experimental Dermatology.*, 3(15), 143-153.

35. Stice, E., Rohde, P., Gau, J., Ochner, C. (2011) Relation of depression to perceived social support: results from a randomized adolescent depression prevention trial. *Behav. Res. Ther.*, 5(49), 361-366.

36. Peters, E.M.J., Liezmann, C., Klapp, B.F., Kruse, J. (2012) The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1(1262), 118-126.

37. Kartha, L.B., Chandrashekar, L., Rajappa, M. et al. (2014) Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. *Clin. Chem. Lab. Med.* 6(52), 12-125.

38. Lubahn, C.L., Lorton, D., Schaller, J.A. et al. (2014) Targeting β - and α -adrenergic receptors differentially shifts Th1, Th2, and inflammatory cytokine profiles in immune organs to attenuate adjuvant arthritis. *Front. Immunol.*, 5, 346.

**ПСОРИАЗ ТА
ПСИХОЕМОЦІЙНІ
ПОРУШЕННЯ**

Лопандіна А.О.

*ДУ „Інститут дерматології
та венерології НАМН України”*

Резюме. У статті наведено огляд сучасної актуальної інформації про психоемоційні порушення як коморбідний стан при псоріазі. Обговорюється можливий взаємозв'язок між псоріазом, тривогою і депресією через імунне запалення, зміни у функціонуванні осі гіпоталамус -гіпофіз-надниркові залози і симпатичної нервової системи. Особлива увага приділяється ролі мелатоніну в розвитку імунних порушень і при депресії і при псоріазі. Підкреслюється важливість продовження досліджень взаємозв'язку псоріазу та коморбідних станів .

Ключові слова: псоріаз, коморбідність, тривога, депресія, запалення, патогенез.

Об авторе:

Лопандина Анна Александрова – заочный аспирант ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», врач-дерматовенеролог ХГКВД № 4, e-mail: lopland@rambler.ru

**PSORIASIS AND
PSYCHO-EMOTIONAL
DISORDERS**

Lopandina A.A.

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

Abstract. The article represents an overview of current information about the psycho-emotional disorders as a comorbid condition in psoriasis. There is also discussed the possible relationship of the development of psoriasis, anxiety and depression by immune inflammation, changes in the functioning of the hypothalamus-hypophysis-adrenal glands axis and the sympathetic nervous system. Attention is paid to the role of melatonin in the development of immune disorders, depression and psoriasis. The importance of research of interaction of psoriasis with comorbid conditions is emphasized.

Key words: psoriasis, comorbid conditions, anxiety, depression, inflammation, pathogenesis

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФІЗМУ ПЕРШОГО ЕКЗОНА ГЕНА МАНАН- ЗВ'ЯЗУЮЧОГО ПРОТЕЇНА І ПОКАЗНИКІВ ФАГОЦИТОЗУ У ХВОРИХ НА УРОГЕНІТАЛЬНУ ПАТОЛОГІЮ

О.А. Сокол, О.П. Білозоров, О.Й. Мілютіна,
Т.В. Частій, С.В. Унучко

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. Метою роботи є аналіз взаємозв'язку поліморфізму першого екзона гена манан-зв'язуючого протеїна і показників фагоцитозу у хворих на урогенітальну патологію. Проведено визначення фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та опсонізуючої активності сироватки. Виявлено, що у хворих з генотипами А0 та 00 знижені деякі показники фагоцитозу, що може призводити до зниження імунної відповіді організму.

Ключові слова: фагоцитоз, манан-зв'язуючий протеїн, генотипування

ВСТУП

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), становлять в Україні і в світі важливу соціальну і медичну проблему. Перебіг пов'язаного з ІПСШ патологічного процесу, з однієї сторони, значною мірою залежить від особливостей інфекційного агента, його патогенності та вірулентності, а з іншої – від реактивності макроорганізму, стану імунної системи, наявності факторів, що сприяють більшої або меншої схильності до виникнення захворювання. Дослідження цих двох сторін перебігу інфекційного процесу в останні роки набуло нового змісту у зв'язку з розробкою і впровадженням в практику методів генотипування, які засто-

совуються як для характеристики генетично обумовлених властивостей мікроорганізму, так і макроорганізму.

Вроджений імунітет є першою лінією захисту, який захищає організм хазяїна від патогенних агентів шляхом розпізнавання останніх та їх елімінації. Впізнавання патоген-асоційованих молекулярних патернів (ПАМП) це основа розпізнавання у системі вродженого імунітету. Ефектори включають як клітини вродженої імунної системи, так і вроджені імунні розчинні фактори. Одним з білків, що циркулюють в крові, є лектин, який зв'язує манан, або манан-зв'язуючий протеїн (МЗП) [10,12]. МЗП, через свій домен розпізнавання вуглеводів, розпізнає молекулярні патерни, які присутні в бага-

тьох патогенах, або експоновані неоепітопи на апоптозних і пошкоджених клітинах [10,12]. Дефіцит МЗП є первинним імунodefіцитом, який впливає з генетичних дефектів, які відбуваються в 5-30 % населення, в залежності від етнічної приналежності [5]. Дефекти гену МЗП людини можуть бути викликані одиничними нуклеотидними поліморфізмами (SNP) в промоторній області і області екзону 1 [5]. Комбінації цих SNPs можуть приводити до зниження концентрації в крові і / або дисфункції МЗП [5,9]. Вважають, що дефіцит МЗП асоційований з підвищеною сприйнятливістю до багатьох патогенів [9,10]. Встановлено, що МЗП-опосередкований механізм захисту від інфекції включає функцію опсоніну, активацію лектинового шляху комплементу і регуляцію запалення. Вважають, що дефіцит МЗП може бути фактором ризику для розвитку ускладнень при інфекційних захворюваннях [5,9,10,12].

Ген МЗП (*MBL*) людини розташований на хромосомі 10 (q21-24), в екзоні 1 були визначені функціональні поліморфізми [7]. Кодон 54 (алельний варіант 0) є одним з трьох сайтів найбільш загального МЗП поліморфізму в європеїдних популяціях [4,5,9]. Частота алельних варіантів гену МЗП розрізняється у різних етнічних групах. Поліморфізми можуть приводити до продукції нестабільного МЗП, який швидко деградує, в результаті чого значно знижується концентрація МЗП в крові [4,5]. Так, наприклад, встановлено, що варіант алеля 0 гену МЗП асоційований з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів [8]. Крім того, у дослідженнях показано, що ступінь опосередкованого *S.pneumoniae* пошкодження при ішемічній хворобі серця або астмі варіюється залежно від генотипу МЗП [6,11]. Наявність варіанту генотипу, який корелює зі зниженням концентрації МЗП, пов'язано з більш важким перебігом захворювання.

Метою роботи є аналіз взаємозв'язку поліморфізму першого екзона гену мананзв'язуючого протеїна і показників фагоцитозу у хворих на уrogenітальну патологію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні зразки були отримані від 25 хворих, які зверталися в поліклініку ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» або лікувалися в ньому, з діагнозами уретрит, простатит, ендocerвіцит та інші. Етіологічним фактором найчастіше була трихомонадна та хламідійна інфекція.

Фагоцитоз часток пекарських дріжджів визначали за методом Когана А.Х. та ін. [3]. Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів (відсоток активних нейтрофілів), фагоцитарне число (середня кількість мікроорганізмів, які були фагоцитовані одним нейтрофілом), фагоцитарний індекс (відношення загальної кількості фагоцитованих мікроорганізмів до загального числа підрахованих нейтрофілів), опсонізуючу активність сироватки (відношення загальної кількості фагоцитованих мікроорганізмів нейтрофілами в аутологічній сироватці, розчиненої у 20 разів, до такого ж показника, отриманого у середовищі без сироватки). Аналіз поліморфізму першого екзона гену мананзв'язуючого протеїна (МЗП) з визначенням алелів А, 0 проводили за Madsen Н.О. зі співавт. [5] методом ПДРФ. На першому етапі ампліфікували фрагмент першого екзона гену МЗП з використанням праймерів: F 573 5'-TCACGCAGTGTCAACAAGGAA-3' та B 1354 5'-AGTTGTTGTT-CTCCTGTCCAG-3'. Утворені при ампліфікації фрагменти піддавали дії рестриктаз *BanI* та *MboII* («Thermo Scientific»). Детекцію результатів рестрикції проводили електрофорезом в 2 % агарозному гелі на трансільюмінаторі («Биоком», РФ) при довжині хвилі 310 нм. Використовували маркер молекулярної маси SM1191 (діапазон 700-25 н.п.) виробництва «Thermo Scientific».

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням двохвибіркового F-тесту для дисперсії, двохвибіркового t-тесту с однаковими або різними дисперсіями, визначення критичного значення вибіркового коефіцієнта кореляції r_a [1,2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи дані літератури про участь МЗП в лектиновому шляху активації системи комплементу, а також зміну його активності у носіїв деяких поліморфізмів гену *MBL*, було проведено визначення фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та опсонізу-

ючої активності сироватки. Отримані дані свідчать про значні індивідуальні розбіжності досліджених показників у окремих хворих, при цьому було виявлено зв'язок деяких показників фагоцитозу з генотипами МЗП. Результати дослідження показників фагоцитозу і генотипів МЗП у хворих на урогенітальну патологію представлені в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Результати визначення фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та опсонізуючої активності сироватки у хворих на урогенітальну патологію ($M \pm m$)

Кількість хворих	Фагоцитарна активність нейтрофілів периферичної крові, %	Фагоцитарне число	Фагоцитарний індекс	Опсонізуюча активність сироватки
Всього хворих - 25	80,48±2,47	3,1±0,12	2,45±0,15	3,02±0,4
Серед них: чоловіки - 19	80,53±2,78	3,06±0,14	2,45±0,16	3,33±0,51
жінки - 6	80,33±5,83	3,22±0,28	2,45±0,4	2,03±0,22

Не було визначено суттєвих відмінностей показників фагоцитозу в залежності від статі хворих.

Таблиця 2

Результати визначення фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та опсонізуючої активності сироватки в залежності від генотипу МЗП у хворих на урогенітальну патологію ($M \pm m$)

Генотип	AA (13 хворих)	A0 (3 хворих)	00 (4 хворих)
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %	82,08±3,66	79,33±6,36	80,25±7,81
Фагоцитарне число	3,21±0,18	2,63±0,17	3,35±0,39
Фагоцитарний індекс	2,53±0,23 $p \leq 0,05$	2,1±0,06	2,77±0,55
Опсонізуюча активність сироватки	3,68±0,7 $P \leq 0,05$	3,2±0,82	2,02±0,36

Примітка: p дано відносно різниці значень між показниками фагоцитарного індексу між групами AA і A0; P дано відносно різниці значень між показниками опсонізуючої активності сироватки між групами AA і 00.

Порівняння показників фагоцитозу груп хворих з генотипами AA, A0, 00 дає підстави стверджувати, що між групами AA і A0 є відмінності у значеннях фагоцитарного індексу, а між групами AA і 00 є відмінності у значеннях опсонізуючої активності сироватки, які характеризуються більш високими показниками фагоцитарного індексу і опсонізуючої активності сироватки у носіїв генотипу AA. Ці результати відображають більш високу активність МЗП у хворих з генотипом AA, в той час як у носіїв генотипів A0 та 00 структура МЗП змінена таким чином, що його здатність утворювати комплекси з мананом знижена.

Одночасно треба відзначити існування кореляційних зв'язків між окремими показниками, що характеризують фагоцитарну функцію. Виявлена позитивна кореляція між показниками фагоцитарної активності і фагоцитарного індексу ($r=0,725$), позитивна кореляція між показниками фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу ($r=0,793$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. STATISTICA® – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows® [Текст]. Издание 2-е стереотипное / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Информационно-издательский дом «Филинъ», 1998. – 608 с.
2. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
3. Пат. 2143693 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/52. Способ определения фагоцитарной активности лейкоцитов [Текст] / Коган А.Х., Стремоухов А.А., Болевич С., Гадаев И.Ю., Лаптева О.Н.; заявитель и патентообладатель Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Коган А.Х., Стремоухов А.А., Болевич С. – № 99107424/14; заявл. 06.04.1999; опубл. 27.12.1999, Бюл. № 36.

Цікаво відзначити також позитивну кореляцію між фагоцитарним індексом і захворюваністю на безпліддя ($r=0,477$), що може бути наслідком хронічного запального процесу, який стимулює функції нейтрофілів. Встановлено, що в загальній групі обстежених хворих 72 % складали хворі на урогенітальну патологію з генотипом AA, 28 % хворих мали генотипи A0 і 00. Кількість хворих з генотипами A0 і 00 була дещо більшою у хворих на безпліддя. Можливо з цим можна пов'язати виявлену кореляцію між значенням фагоцитарного індексу і захворюваністю на безпліддя.

Таким чином, виявлено залежність фагоцитарного індексу та опсонізуючої активності сироватки від поліморфізму МЗП, яка може впливати на особливість розвитку патологічного процесу. Генотипування по цьому локусу дозволяє виявити групу підвищеного ризику по захворюваності на урогенітальну патологію. Можливо, подальші дослідження у цьому напрямку допоможуть деталізувати виявлений зв'язок.

REFERENCES

1. Borovikov, V. P., Borovikov, I. P. (1998). STATISTICA® – Statisticheskii analys i obrabotka danih v srede Windows®. Izdanie 2-e stereotipnoe [STATISTICA® – Statistical analysis and data processing in a Windows®. Edition 2nd stereotypical]. Moscow, Russia: Information and Publishing House "Filin", 608.
2. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2002). Statistika v nauke i biznese [Statistics in science and business]. Kiev, Ukraine: Morion, 640.
3. Kogan, A. K., Stremoukhov, A. A., Bolevich, S., Gadaev, I. Y., Laptev, O. N. (1999). A method of determining the phagocytic activity of leukocytes. Patent of Russian Federation for invention. G01N33/52. № 2143693; declared 06.04.1999; published 27.12.1999, № 36.

4. Babovic-Vuksanovic D. Mannose-binding lectin (MBL) deficiency. Variant alleles in a Midwestern population of the United States [Text] / D. Babovic-Vuksanovic, K. Snow, R.M. Ten // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* – 1999. – Vol. 82. – P. 134-143.
5. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from Southeast Africa and South America [Text] / H.O. Madsen, M.L. Satz, B. Hogh [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161. – P. 3169-3175.
6. Infection-susceptibility alleles of mannose-binding lectin are associated with increased carotid plaque area [Text] / R.A. Hegele, M.R. Ban, C.M. Anderson, J.D. Spence // *J. Invest. Med.* – 2000. – Vol. 48. – P. 198-202.
7. Mannose-binding deficiency – revisited [Text] / P. Garred, F. Larsen, H.O. Madsen, C. Koch // *Mol. Immunol.* – 2003. – Vol. 40. – P. 73-84.
8. Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections [Text] / K. Gomi, Y. Tokue, T. Kobayashi [et al.] // *Chest* – 2004. – Vol. 126. – P. 95-99.
9. Takahashi K. Mannose-binding lectin and the balance between immune protection and complication [Text] / K. Takahashi // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2011. – No. 9 (12). – P. 1179-1190. doi:10.1586/eri.11.136
10. Takahashi K. The role of the mannose-binding lectin in innate immunity / K. Takahashi, R.A. Ezekowitz [Text] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, Suppl. 7. – S. 440-444.
11. The development of asthma in children infected with *Chlamydia pneumoniae* is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin [Text] / A. Nagy, G.T. Kozma, M. Keszei [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 729-734.
12. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule [Text] / K. Takahashi, W.E. Ip, I.C. Michelow, R.A. Ezekowitz // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – No. 18 (1). – P. 16-23.
4. Babovic-Vuksanovic, D., Snow, K., Ten, R.M. (1999). Mannose-binding lectin (MBL) deficiency. Variant alleles in a Midwestern population of the United States. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 82, 134-143.
5. Madsen, H.O., Satz, M.L., Hogh, B., Svejgaard, A., Garred, P. (1998). Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from Southeast Africa and South America. *Journal of Immunology*, 161 (6), 3169-3175.
6. Hegele, R.A., Ban, M.R., Anderson, C.M., Spence, J.D. (2000). Infection-susceptibility alleles of mannose-binding lectin are associated with increased carotid plaque area. *Journal of Investigative Medicine*, 48, 198-202.
7. Garred, P., Larsen, F., Madsen, H.O., Koch, C. (2003). Mannose-binding deficiency – revisited. *Molecular Immunology*, 40, 73-84.
8. Gomi, K., Tokue, Y., Kobayashi, T., Takahashi, H., Watanabe, A., Fujita, T., Nukiwa, T. (2004). Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest*, 126 (1), 95-99.
9. Takahashi, K. (2011). Mannose-binding lectin and the balance between immune protection and complication. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 9 (12), 1179-1190. doi:10.1586/eri.11.136
10. Takahashi, K., Ezekowitz, R.A. (2005). The role of the mannose-binding lectin in innate immunity. *Clinical Infectious Diseases*, 41 (7), 440-444.
11. Nagy, A., Kozma, G.T., Keszei, M. (2003). The development of asthma in children infected with *Chlamydia pneumoniae* is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112, 729-734.
12. Takahashi, K., Ip, W.E., Michelow, I.C., Ezekowitz, R.A. (2006). The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Current Opinion in Immunology*, 18 (1), 16-23.

**АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ
ПОЛИМОРФИЗМА
ПЕРВОГО ЭКЗОНА
ГЕНА МАННАН-
СВЯЗЫВАЮЩЕГО
БЕЛКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФАГОЦИТОЗА
У БОЛЬНЫХ С
УРОГЕНИТАЛЬНОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

**Сокол О.А.,
Белозоров А.П.,
Милютин Е.И.,
Частий Т.В.,
Унучко С.В.**

*ГУ «Институт дерматологии
и венерологии НАМН Украины»*

Резюме. *Целью работы является анализ взаимосвязи полиморфизма первого экзона гена маннан-связывающего белка и показателей фагоцитоза у больных с урогенитальной патологией. Проведено определение фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и опсонизирующей активности сыворотки. Выявлено, что у больных с генотипами A0 и 00 снижены некоторые показатели фагоцитоза, что может приводить к снижению иммунного ответа организма.*

Ключевые слова: *фагоцитоз, маннан-связывающий белок, генотипирование*

**ANALYSIS OF THE
RELATIONSHIP OF
THE FIRST EXON
GENE POLYMORPHISM
MANNOSE-BINDING
PROTEIN AND INDICATORS
OF PHAGOCYTOSIS
IN PATIENTS WITH
UROGENITAL PATHOLOGY**

**Sokol O.A.,
Bilozorov O.P.,
Milutina O.I.,
Chastii T.V.,
Unuchko S.V.**

*SE "Institute of Dermatology and
Venereology of NAMS of Ukraine"*

Abstract. *The aim is to analyze the relationship of the first exon gene polymorphism of mannose-binding protein and phagocytosis in patients with urogenital pathology. Determination of the phagocytic activity of neutrophils, phagocytic number, phagocytic index and serum opsonizing activity was provided. It was revealed that in patients with genotypes A0 and 00 reduced some phagocytosis indicators that may reduce the immune response.*

Key words: *phagocytosis, mannose-binding protein, genotyping*

Про авторів:

Сокол Оксана Анатоліївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імунології, патоморфології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», oksanasokol@yahoo.co.uk

Білозоров Олексій Павлович – доктор медичних наук, завідувач лабораторії імунології, патоморфології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Мілютіна Олена Йосипівна – молодший науковий співробітник лабораторії імунології, патоморфології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Частій Тетяна Володимирівна – молодший науковий співробітник лабораторії імунології, патоморфології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Унучко Сергій Васильович – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу інфекцій, що передаються статевим шляхом ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ Й ФУНКЦІОНУВАННЯ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ПАЦІЄНТІВ НА ПРИХОВАНІ ФОРМИ СИФІЛІСУ

*Г.М. Бондаренко, І.М. Нікітенко, Г.О. Семко,
В.В. Кутова, І.В. Зюбан*

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *Проведено дослідження стану гемостазу та рівня продукції ендogenous оксиду азоту у 37 пацієнтів з прихованими формами сифілісу та 20 практично здорових донорів.*

Показано, що приховані форми сифілісу супроводжуються безсимптомним перебігом системного васкуліту, що підтверджується біохімічними ознаками дисфункції ендотелію та гемостазіологічними змінами. Обґрунтована необхідність подальшого вивчення проявів дисфункції судинного ендотелію при сифілісі.

Ключові слова: *ендотелій, судини, сифілітична інфекція, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту.*

ВСТУП

Сучасний сифіліс характеризується подовженням інкубаційного періоду, превалюванням прихованих та рецидивних форм. Збільшення кількості прихованих форм сифілісу за останнє десятиріччя потребує удосконалення лікування. Відомо, що збудник сифілісу – *Treponema pallidum*, є гістіотропним патогеном, а переваскуліт – одним із основних гістопатологічних проявів всіх форм даного захворювання. Відмінною рисою генералізованих інфекцій є порушення системи гемостазу [7]. Встановлено, що збудник сифілісу має тропність до судинного ендотелію і здатний активувати ендотеліальний моношар, тим самим ініціюючи

розвиток специфічного васкуліту [13, 18]. Після стимуляції ендотелій трансформується в потужну прокоагулянтну поверхню, що відбувається за рахунок синтезу, виділення або залучення багатьох прокоагулянтних речовин [12].

Ушкодження ендотелію судин та оголення субендотеліальних шарів запускає реакції агрегації, згортання, викликає спазм судин, який може бути дуже сильним і не зникати навіть при денервації судин. За таких процесів припиняється утворення антиагрегантів. При короткочасній дії пошкоджуючих агентів ендотелій продовжує виконувати захисну функцію, перешкоджаючи крововтраті [2]. Але при тривалому пошкодженні ендотелію ендотелій починає

відігравати ключову роль у патогенезі ряду системних патологій (атеросклероз, гіпертонія, інсульти, інфаркти). Це пояснюється участю ендотелію в активізації ренин-ангіотензинової і симпатичної систем, переключенням активності ендотелію на синтез оксидантів, вазоконстрикторів, агрегантів та тромбогенних факторів, а також зменшенням деактивації ендотеліальних біологічно активних речовин [8].

Функція ендотелію модулюється комплексом взаємопов'язаних аутопаракринних факторів. В даний час велику увагу надають ендотеліозалежним механізмам регуляції судинного тонусу (зокрема NO) і структурі васкулярного мікрооточення [16]. У фізіологічних умовах переважає звільнення вазорелаксуючих факторів, які за рахунок низького рівня NO підтримують стан вазодилатації. При цьому NO надає різноманітний біологічний вплив, часто залежний від виду тканини.

Центральну роль у виникненні дисфункції ендотелію відіграє порушення біодоступності NO внаслідок недостатньої його продукції з L-аргініну, підвищеною деградації або погіршення дифузії до клітин-мішеней. Найбільше значення в виникненні дисфункції ендотелію надають внутріклітинному оксидативному стресу [14]. Нітрит-аніон є інтегральним показником стану функціонування системи оксиду азоту й сьогодні використовується як маркер системної ендотеліальної дисфункції [9, 17]. Оксид азоту виробляється різними типами клітин організму, має вільно-радикальні властивості й контролює багато біохімічних процесів і функцій. Він бере участь у регуляції тонусу гладких м'язів, судин, підтримки імунітету, нейромедації, пригнічує агрегацію тромбоцитів, опосередковує взаємодію останніх з ендотеліальними клітинами [1, 3.]. Синтез NO значно посилюється під дією мікроорганізмів, вірусів і інших чужорідних агентів. За останні роки накопичено багато даних, що свідчать про те, що вільні радикали, оксид азоту і його

похідні відіграють одну із провідних ролей у розвитку інфекційного процесу [15]. Отже, при різних патологічних станах, зокрема, і при сифілітичній інфекції з судинним ендотелієм відбуваються складні патофізіологічні та патогістологічні зміни. Вони можуть проявлятися неадекватною перфузією тканин, порушенням мікроциркуляції, зміною властивостей крові, прогресуючим порушенням обміну речовин на клітинному та молекулярному рівнях, розвитком патологічних змін в основних системах життєзабезпечення організму.

Враховуючи вищесказане, метою роботи стало вивчення стану системи гемостазу й функціонування ендотелію судин у хворих на приховані форми сифілісу, яке уточнить уявлення про патогенез специфічних васкулитів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено обстеження 37 пацієнтів з прихованими формами сифілісу, які перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні інфекцій, що передаються статевим шляхом, ДУ «ІДВ НАМН» та 20 практично здорових донорів. Групи були порівняні між собою за статтю та віком. Матеріалом для дослідження була венозна кров із ліктьової вени, яку забирали вранці, натщесерце.

Серологічна діагностика сифілісу мала комплексний характер. Використовувались специфічні трепонемні діагностичні методи, які дозволяють при відсутності клінічних проявів інфекції встановити правильний етіологічний діагноз [5, 6]. Для отримання достовірних результатів та верифікації лабораторного діагнозу при пізніх формах сифілісу використовували в своїх дослідженнях наступні специфічні тести: реакція пасивної гемаглютинації (РПГА), імуноферментний метод (ІФА), реакція імунофлуоресценції (РІФ) та метод імуноблотінгу (ІБТ). Аналіз проводився із застосуванням тест-наборів: «ДіаПрофМед», «Рамінтек», «Вектор-Бест».

Всі зразки сироватки крові були обстежені на присутність специфічних імуноглобулінів до *Tr. pallidum* методами РПГА, ІФА, РІФ. Методом імуноблотінгу (ІБТ) – способу діагностики сифілісу, що включає використання розділених сенсibiliзованих рекомбінантних білків – аналогів антигенам до *Tr. pallidum* Tr15, Tr17, Tr41, Tr47, обстежені позитивні сироватки з трепонемними антитілами для визначення специфічності та уточнення діагнозу при пізніх формах сифілісу. Отримані дані щодо складу антитіл до окремих білків (антигенів) *Tr. pallidum*, показали, що в більшості випадків при пізніх формах сифілісу в організмі хворого знаходяться антитіла до 4 антигенів *Tr. pallidum* Tr15, Tr17, Tr41, Tr47.

Рівень продукції ендogenous оксиду азоту оцінювали за концентрацією нітрит-аніону в сироватці крові, який визначали за допомогою реакції з реактивом Гріса [10]. Для дослідження стану загортальної та антизгортальної системи крові використовували біохімічну коагулограму з визначен-

ням наступних показників: час згортання крові, протромбіновий час, протромбіновий індекс, активований частковий тромбoplastиновий час, рівень фібриногену, час фібринолізу.

Статистичну обробку результатів проводили за стандартними програмами. Статистичну достовірність оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих на прихований сифіліс визначали рівень продукції оксиду азоту у сироватці крові. Встановлено, що при розвитку прихованих форм сифілісу спостерігається зростання рівня продукції NO, що проявляється підвищенням вмісту нітрит-аніону в плазмі крові (табл. 1). У хворих на прихований сифіліс рівень метаболітів оксиду азоту вище за контрольні значення у 1,28 раз ($P < 0,05$), що вказує на наявність у пацієнтів системної ендотеліальної дисфункції.

Таблиця 1

Вміст нітрит-аніону в плазмі крові хворих на приховані форми сифілісу та практично здорових донорів ($M \pm m$)

Обстежені групи	Рівень оксиду азоту, мкмоль/л
Практично здорові донори, n = 20	11,96 ± 0,62
Хворі на приховані форми сифілісу, n=37	15,32 ± 1,14 p < 0.05

Примітка. * – $p < 0,05$ – відносно показників контрольної групи

Оксид азоту приймає активну участь в регуляції судинного тонуусу та циркуляції крові, системної та регіональної гемодинаміки. Тому підвищений вміст метаболітів оксиду азоту в крові пацієнтів з латентними формами сифілісу може виникати не тільки внаслідок запальних реакцій, але і розглядатись як реакція, спрямована на компенсацію або нормалізацію порушень гемодинаміки.

Відомо, що за допомогою трьох базисних коагуляційних тестів (тромбінового часу,

протромбінового часу і активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) можна отримати інформацію про стан всіх основних ланок процесу згортання крові.

Показники протромбінового тесту – тесту на стан зовнішнього швидкого механізму гемокоагуляції, у пацієнтів не відрізнялися від показників контрольної групи. Аналогічна закономірність була виявлена і відносно показників протромбінового індексу (табл. 2).

**Показники коагулограми хворих на приховані форми сифілісу
і осіб контрольної групи (M ± m)**

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на латентний сифіліс, до лікування (n=37)
Протромбиновий індекс, %	95,9±1,47	98,02±1,52
Активованій частковий тромбопластиновий час, с	25,18±0,87	29,65±0,90*
Тромбіновий час, с	16,22±0,79	18,65±0,93*
Фібриноген, г/л	3,1±0,1	3,4±0,1*

Примітка. * – $p < 0,05$ – відносно показників контрольної групи

При обстеженні хворих виявлено статистично значуще подовження АЧГЧ в порівнянні з групою контролю (табл. 2). Цей тест характеризує внутрішній шлях згортання крові. Дані зміни, можливо, можуть бути пояснені присутністю в крові хворих на сифіліс антифосфоліпідних антитіл, що вносять дисбаланс в систему коагуляційного гемостазу. Відомо, що антифосфоліпідні антитіла володіють потужною прокоагулянтною активністю, яка опосередковується їх здатністю впливати на ряд ключових механізмів, які беруть участь в регуляції згортання крові [11].

Як видно з таблиці 2, тромбіновий час в групі хворих до лікування було подовжено в порівнянні з групою контролю на 15,1% ($p < 0,05$). Багато авторів стверджують, що подовження тромбінового часу відбувається в присутності продуктів деградації фібрину, при ураженні печінки, наявності в крові антикоагулянту червоного вовчачка [4].

Рівень фібриногену в групі хворих був підвищений в порівнянні з контрольною групою, але не виходив за референтні межі нормальних величин. Дослідження стану фібринолітичної системи крові оцінювали за показником часу фібринолізу. У групі пацієнтів з прихованим сифілісом не спостерігалось достовірних відмінностей даного показника при порівнянні з контрольними

значеннями ($p > 0,05$). Також визначено, що час кровотечі за Лі-Вайтом у пацієнтів з прихованим сифілісом достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи.

Таким чином, можливо, початковою ланкою в процесі порушення згортання крові у хворих на прихований сифіліс є напруга тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу і придбання ендотеліальними клітинами прокоагулянтних властивостей під впливом імунної агресії.

ВИСНОВКИ

Порушення коагуляційного гемостазу у хворих на прихований сифіліс виражаються в подовженні активованого часткового тромбопластинового часу, тромбінового часу, підвищенні рівня фібриногену. Також відбувається підвищення нітрит-аніону, який є маркером системної ендотеліальної дисфункції. Таким чином можна стверджувати, що латентні форми сифілісу супроводжуються безсимптомним перебігом системного васкуліту, що підтверджується біохімічними ознаками дисфункції ендотелію та гемостазіологічними змінами. Контроль за маркерами системної запальної реакції і вивчення функціонального стану ендотелію у хворих прихованими формами сифілісу є актуальним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ванин А. Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма [Текст] / А. Ф. Ванин // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 11. – С. 7-12.
2. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии [Текст] / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя – Харьков: 2006. – 92 с.
3. Вплив оксиду азоту на активацію апоптозу в імунокомпетентних клітинах крові при цукровому діабеті 1-го типу [Текст] / І. В. Бродяк, М. І. Барська, Т. С. Макаровська, Н. О. Сибірна // Фізіологічний журнал. – 2005. – Т.51, №4. – С.79-85.
4. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст] / В.В. Долгов, П.В. Свирина. — М.: Изд. Триада, 2005. — 227 с.
5. Наказ МОЗ України №204 від 22.12.1992 р. «Про організацію лабораторної діагностики сифілісу в Україні» [Текст].
6. Наказ МОЗ України №997 від 22.11.2013 р. «Сучасні підходи до лабораторних діагностики сифілісу» [Текст].
7. Корякина Л. Б. Эндотелий (функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции) [Текст] / Л. Б. Корякина, Э. О. Андреева, Э. Э. Кузнецова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – №4. – С.3-11.
8. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы [Текст] / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
9. Манухина Е. Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев [Текст] // Российский физиологический журнал. – 2000. – Т. 86, № 10. – С. 1283-1292.
10. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболизма оксида азота в сыворотке крови человека [Текст] / В. А. Метельская, Н. Г. Гумилева // Клини. лаб. диагностика. – 2015. – №6. – С.15-18.

REFERENCES

1. Vanin, A. F. (2001). Oksid azota – regulator kletocznego metabolizma [Nitric oxide - a regulator of cell metabolism]. *Soros Educational Journal*, 7 (11), 7-12.
2. Voloshin, P. V., Malahov, V. A., Zavgorodnyay, A. N. (2006) / Endotelial'naya disfunkciya pri cerebrovaskulyarnoj patologii [Endothelial dysfunction in cerebrovascular disease]. Kharkiv, Ukraine, 92.
3. Brodyak, I. V., Barska, M. I., Makarovska, T. S., Sibirna, N. O. (2005) Vplyv okcydu azotu na aktyvaciyu apaptozu v imunokompetentnuh klitunah krovi pru cukrovomu diabeti 1-go typu [Effect of nitric oxide on activation apaptozu in immunocompetent blood cells in diabetes mellitus type 1]. *Physiological journal*, 51 (4), 79-85.
4. Dolgov, V. V., Svirin, P. V. (2005) Laboratornaya diagnostika narushenij gemostaza [Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis] Moskow, Russia: «Triada», 277.
5. Nakaz MOZ Ukrainy №204 vid 22.12.1992. «Pro organizaciju laboratornoj diagnostyky sifilisu v Ukraini» [Order of Ministry of Health of Ukraine №204 from 22.12.1992. “On organization of laboratory diagnosis of syphilis in Ukraine”].
6. Nakaz MOZ Ukrainy №997 vid 22.11.2013 «Suchasni pidhody do organizaciju laboratornoj diagnostyky sifilisu» [Order of Ministry of Health of Ukraine №997 from 22.11.2013 «On the organization of laboratory diagnosis of syphilis in Ukraine»].
7. Koryakina, L. B., Andreeva, E. O., Kuznecova, E. E. (2005) Endoteliy (funkcionalne osobennosti, disfunkciya, sposoby korrekcii) [The endothelium (functional features, dysfunction, correction methods)]. *Thrombosis, hemostasis and rheology*, 4, 3-11.
8. Malaya, L. T., Korzh, A. N., Balkovaya, L. B. (2000) Endotelialnaya disfunkciya pri patologii serdechno-sosudistoj sistemu [Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system]. Kharkov, Ukraine: Forsing, 432.
9. Manuhina, E. B., Malychev, I. Yu. (2000) Stress-limitiruyuschaya sistema oksida azota

11. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром [Текст]/ Е. Л. Насонов – Москва: Литтерра, 2004. – С.122-134.
12. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови: пер. с англ. [Текст]/ Ф. Дж. Шиффман. М.: Изд-во «Бином», 2007. – 448 с.
13. Юлдашев К. А., Асадуллаев М. М., Алиев Ф. Ф. Состояние церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографического обследования больных сифилисом [Текст]/ К. А. Юлдашев, М. М. Асадуллаев, Ф. Ф. Алиев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 3. – С. 54-55.
14. Anderssohn M. Assimetric dimethylarginineasa medistor of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguinginteraction with diabetes mellitus [Text]/ M. Anderssohn, E. Schwedhelm, N. Luneburgetal. // *Diab.Vasc. Dis. Res.* – 2010. – Vol. 7(2). – P. 105-118.
15. Coleman J. W. Nitric oxide in immunity and inflammation [Text]/ J. W. Coleman // *Int. Immunopharmacol.* – 2001. – Vol. 1, No. 8. – P. 1397–1406.
16. Davis G. E. Molecular control of capillary morfogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease [Text]/ G. E. Davis, P. R. Norden, S. L. Bowers // *Connect Tissue Res.* – 2015 – Vol. 56, (5). – P. 392-402.
17. Pacher P. Nitric oxide and peroxyinitrite in health and disease [Text] / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 315-424.
18. Virulent *Treponema pallidum* promotes adhesion of leukocytes to human vascular endothelial cells [Text]/ B. S. Riley, N Oppenheimer-Marks, J. D. Radolf , M. V. Norgard // *Infect Immun.* – 1994. – №62(10). – P. 4622–4625.
- [Stress-limiting system of nitric oxide]. *Russian Journal of Physiology*, 86(10), 1283-1292.
10. Metelskaya, V.A., Gumiljeva, N.G. (2005) Skринing-metod opredeleniya urovnya metabolizma oksida azota v syvorotke krovi cheloveka [The screening method for determining the level of nitric oxide metabolism in human serum]. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 6, 15-18.
11. Nasonov, E.L. (2004) Antifosfolipidnuy sindrom [Antiphospholipid syndrome]. Moscow, Russia: Littera, 122-134.
12. Sciffman, F. Dzh. (2007) Patofiziologiya krovi : per. s angl. [Pathophysiology of blood]. Moscow, Russia: Publishing house “Bean”, 448.
13. Yuldashev, K. A., Asadullaev, M. M., Aliev, F. F. (1995) Sostoyanie cerebralnoj gemodinamiki po dannum reoencefalograficheskogo obsledovaniya bolnuh sifilisom [Hemodynamics according rheoencephalography examination of patients with syphilis]. *Messenger of Dermatology and Venereology*, 3, 54-55.
14. Anderssohn, M., Schwedhelm, E., Luneburgetal, N. (2010.) Assimetric dimethylarginineasa medistor of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguinginteraction with diabetes mellitus. *Diab.Vasc. Dis. Res*, 7(2), 105-118.
15. Coleman, J. W. (2001) Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int. Immunopharmacol.*, 1(8), 1397–1406.
16. Davis, G. E., Norden, P. R., Bowers, S. L. (2015) Molecular control of capillary morfogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease. *Connect Tissue Res.*, 56(5), 392-402.
17. Pacher, P., Beckman, J. S., Liaudet, L. (2007) Nitric oxide and peroxyinitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 87, 315-424.
18. Riley, B .S., Oppenheimer-Marks, N., Radolf, J. D., Norgard, M. V. (1994) Virulent *Treponema pallidum* promotes adhesion of leukocytes to human vascular endothelial cells. *Infect Immun.*, 62(10), 4622-4625.

**НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА И
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У
ПАЦИЕНТОВ СО СКРЫТЫМИ
ФОРМАМИ СИФИЛИСА**

**Бондаренко Г.М.,
Никитенко И.Н.,
Семко Г.А.,
Кутова В.В.,
Зюбан И.В.**

*ГУ «Институт дерматологии
и венерологии НАМН Украины»*

Резюме. Проведено исследование состояния гемостаза и уровня продукции эндогенного оксида азота у 37 пациентов со скрытыми формами сифилиса и 20 практически здоровых доноров.

Показано, что скрытые формы сифилиса сопровождаются бессимптомным течением системного васкулита, что подтверждается биохимическими признаками дисфункции эндотелия и гемостазиологическими изменениями. Обоснована необходимость дальнейшего изучения проявлений дисфункции сосудистого эндотелия при сифилисе.

Ключевые слова: Эндотелий, сосуды, сифилитическая инфекция, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Про авторів:

Бондаренко Гліб Михайлович – доктор мед. наук, професор, зав. відділом інфекцій, що передаються статевим шляхом, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Нікітенко Інна Миколаївна – канд. мед. н., ст.н.сп. відділу інфекцій, що передаються статевим шляхом, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Семко Галина Олександрівна – канд. біол.н., ст.н.сп. лабораторії біохімії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Кутова Валентина Василівна – канд.мед.н., ст.н.сп., зав. лаб. серології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Зюбан Ірина Володимирівна – лікар-фізіотерапевт ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

**BREACH OF
FUNCTIONING HEMOSTASIS
AND VASCULAR
ENDOTHELIUM IN PATIENTS
WITH LATENT FORMS OF
SYPHILIS**

**Bondarenko G.M.,
Nikitenko I.M.,
Semko G.O.,
Kutova V.V.,
Zyuban I.V.**

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

Abstract. A study of the state of hemostasis and levels of endogenous nitric oxide production are undertaken in 37 patients with latent syphilis forms and 20 healthy donors.

It is shown that latent forms of syphilis are accompanied by asymptomatic systemic vasculitis, which is confirmed by biochemical signs of endothelial dysfunction and hemostasis changes. The necessity of further study the manifestations of vascular endothelial dysfunction in syphilis are proved.

Key words: endothelium, vessels, syphilitic infection, endothelial dysfunction, nitric oxide.

МОНИТОРИНГ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

С.К. Джораева, Е.В. Щеголева, В.В. Гончаренко,
Т.В. Осинская, С.В. Унучко, И.В. Усик, А.Р. Бабута

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. В статье проанализированы современные взгляды исследователей касательно проблемы уреоплазменной инфекции, ее распространенности и роли в развитии патологических процессов. Целью исследования было выбрано оценку частоты распространения маркеров уреоплазменной инфекции. Было обследовано 3457 пациентов. Продемонстрированы результаты собственных исследований по определению маркеров уреоплазменной инфекции среди больных с воспалительными заболеваниями мочеполового тракта. Ретроспективный анализ свидетельствует о достаточно высоком уровне наличия иммуноглобулинов класса G к *Ureaplasma urealyticum*.

Ключевые слова: уrogenитальный уреоплазмоз, *Ureaplasma urealyticum*, иммуноглобулины классов A и G к *U.urealyticum*.

ВВЕДЕНИЕ

Из всего многообразия представителей класса *Mollicutes* медицинский интерес вызывают два рода семейства *Mycoplasmataceae*: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Известно, что более 10 видов микоплазм и уреоплазм могут колонизировать различные органы человека, но все они, согласно современным представлениям, являются условно-патогенными микроорганизмами, которые могут быть идентифицированы у клинически здоровых лиц [4]. Однако при определенных условиях эти микроорганизмы могут потенцировать развитие воспалительных процессов мочеполовой системы. Снижение колонизационной резистентности уrogenитального тракта и нарушения иммунологической реактивно-

сти макроорганизма могут спровоцировать усиленную пролиферацию микроорганизма, что приводит к превышению его концентрации, в результате чего плотность микробной популяции оказывается достаточной для выработки токсических субстанций в количестве, необходимом для повреждения тканей хозяина. Микроэкологические сдвиги особенно сильно проявляются у женщин при критическом снижении количества лактобацилл. Наиболее известными представителями рода *Ureaplasma*, представляющими интерес для дерматовенерологов, являются *U. urealyticum* и *U. parvum*, обладающие определенными молекулярно-биологическими отличиями [4]. В последние годы изучению роли представителей этого рода в патогенезе воспалительных заболе-

ваний урогенитального тракта посвящены многие исследования, основанные на анализе клинических и лабораторных данных обследования больных. При этом большинство исследователей связывают колонизацию урогенитальной системы микоплазмами с более молодым возрастом, низким социально-экономическим статусом, высокой сексуальной активностью, большим числом половых партнеров и некоторыми другими факторами [4, 5].

Частота обнаружения *Ureaplasma urealyticum* широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10 % до 50 % (по данным ряда авторов - до 80%). У клинически здоровых женщин *U. urealyticum* выявлялась в различных исследованиях с частотой от 9% до 30%, а у пациенток, имеющих жалобы, процент обнаружения достигал 40% [3, 10]. По данным японских ученых К. Shigehara с соавторами [9], в качестве единственного возбудителя инфекционного процесса у мужчин с уретритом выявлена *U. urealyticum* у 12% и *U. parvum* у 8,5% обследованных. По данным отечественных исследователей, удельный вес урогенитального микоплазмоза (без разделения по видам) в структуре заболеваемости ИППП составил 24,3% [2]. Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *U. urealyticum*, в этиологической классификации Всемирной организации здравоохранения (2006 г.) и синдромальной классификации Centers for Disease Control and Prevention эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифических негонеомонококковых уретритов, воспалительных заболеваний органов малого таза, преимущественно цервицитов и вагинитов, и бактериального вагиноза [3]. Также, по мнению ряда авторов, данные микроорганизмы могут стать причиной бесплодия, влиять на течение и исход беременности. Вообще, триггерная роль *U. urealyticum* доказана в результате потенцирования воспалительного процесса в уретре с последующим антительным ответом после проведения экспериментальной инокуляции добровольцам [2].

В результате изучения биологических свойств уреаплазм была установлена высокая генетическая вариабельность *Ureaplasma spp.*, причем не только внутривидовая, но и внутриштаммовая. Достаточно часто обнаруживаются мутировавшие штаммы уреаплазм. К настоящему времени идентифицировано 16 серотипов уреаплазм, обладающих определенными антигенными различиями [2, 3]. Основную роль в антигенной изменчивости и степени патогенности микроорганизма играет ген *mba* (*multiple-banded antigen*), продуктом синтеза которого является мембранный белок *MBA*. Гипервариабельность гена *mba* и разнообразие переменной области белка *MBA* способствуют уклонению от иммунного ответа, могут влиять на выраженность иммунных реакций, тем самым не позволяя иммунной системе хозяина в полном объеме обеспечить защиту организма. По мнению американских ученых, в ходе взаимодействия *MBA*-антигена с *Toll*-подобными рецепторами (*TLR*) запускается каскад иммунных реакций с высвобождением провоспалительных хемокинов и цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют производство простагландинов, приводя к сокращению матки и в конечном итоге к преждевременным родам [4, 5, 7]. В связи с этим в настоящее время особый интерес исследователей направлен на изучение взаимосвязи генетической вариабельности *Ureaplasma spp.* и заболеваний репродуктивной системы, в частности австралийскими учеными S. Dando с соавторами были проведены экспериментальные работы по изучению роли *MBA*-антигена и его связи с тяжестью инфекционного процесса [11].

Взаимоотношения микроорганизма с хозяином происходят двояким путем. Молликуты способны длительно персистировать на эукариотических клетках хозяина, вызывая постепенное развитие инфекционного процесса и ускользая от иммунного ответа. С другой стороны, тип сосуществования между некоторыми микоплазмами и макроорганизмом можно охарактеризовать как комменсализм, при котором на организм хозяина не оказывается ни положительного, ни отрицательного

влияния, в то время как микроорганизмы обеспечиваются необходимыми для своей жизнедеятельности питательными веществами [4, 8]. Данный процесс происходит благодаря их способности к продуцированию ферментов деградации (нуклеаз и протеаз), необходимых для получения питательных веществ из клеток хозяина. Также они обладают уникальными системами синтеза энергии, в частности представители рода *Ureaplasma* - гидролизом мочевины. В последнее время внимание исследователей привлекает изучение характера продуцирования противовоспалительных цитокинов, инициируемое микроорганизмом. При этом происходит стимуляция секреции макрофагами и моноцитами TNF и IL-1, а также индукция синтеза IL-6, способствующего дифференцировке и созреванию В-лимфоцитов в Ig-секретирующие клетки [6].

Таким образом, даже краткий обзор биологических особенностей микроорганизма и механизмов взаимодействия с макроорганизмом свидетельствует о немаловажном значении данной инфекции в развитии воспалительных процессов в урогенитальной системе.

Учитывая вышеизложенные эпидемиологические данные, нами было запланировано и проведено исследование, **целью** которого явилось проведение иммуноферментного скрининга серологических маркеров уреоплазменной инфекции и оценка частоты их распространенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 3457 пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполового тракта, которые проходили амбулаторное обследование в консультативной поликлинике ГУ «ИДВ НАМН». из них 1688 женщины и 1581 мужчина (средний возраст 32,4 и 34,4 года, соответственно). Ретроспективный анализ полученных результатов выполнен за трехлетний период. Материалом для исследований служили сыворотки крови для определения уровня иммуноглобулинов классов А и G к *U. urealyticum*. Наличие IgA

к *U. urealyticum* устанавливалось с использованием наборов для иммуноферментного анализа «Уреаплазма-IgA-МБА», а IgG к *U. urealyticum* определялись с помощью наборов «Уреаплазма-IgG-МБА» (Україна). Исследования проводились в соответствии с инструкцией производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленного выше обзора литературных данных, многочисленные исследовательские работы свидетельствуют о значительной распространенности уреоплазменной инфекции, как в ассоциации с другими возбудителями ИППП, так и в виде моноинфекции. Особенности преимущественно латентного течения заболеваний уреоплазменной этиологии затрудняет селективный скрининг пациентов. Поэтому зачастую в научной литературе предлагается для решения этой проблемы использование так называемых социодемографических предикторов, таких как возрастные градации, этническая принадлежность, характер сексуального поведения и т.п. [1]. Исходя из данных предпосылок, для нашей работы представляло интерес проведение ретроспективного анализа уровней антительного ответа к *U. urealyticum*. Для определения частоты встречаемости маркеров уреоплазменной инфекции были проанализированы результаты обследования 3457 пациентов, обратившихся за помощью в ГУ «ИДВ НАМН». Некоторую часть больных из всей когорты обследованных, протестировали для установления наличия иммуноглобулинов класса А к *U. urealyticum*. Количество пациентов в этой группе составило 645 человек (301 мужчина и 344 женщины) с различными воспалительными процессами мочеполовой системы. В структуре патологии урогенитального тракта наиболее репрезентативные группы составили пациенты с уретритом и эндоцервицитом (283 и 303 человека, соответственно). Остальные нозологии, а именно: баланопостит, простатит, бесплодие, эрозия шейки матки, хронический аднексит, цистит, кольпит, а также

экстрагенитальные: суставная патология и конъюнктивит были представлены единичными случаями. При уретритах IgA были обнаружены у 6 пациентов ($2,12 \pm 0,9\%$), причем у 4 из них титр был минимальным (1:10-1:30), а у двух оставшихся титр был выше, но не превысил 1:50-1:100. При эндоцервицитах процент обнаружения IgA был аналогичным ($1,98 \pm 0,8\%$), причем в половине случаев (у 3 женщин) титр был низким (1:10-1:30), у 2 женщин – 1:100-1:320, а еще у одной – 1:600-1:900. Из 59 пациентов с другими патологиями, а также у беременных и в контрольной группе иммуноглобулины класса А были выявлены лишь у одной пациентки 20 лет в достаточно высоком титре - 1:100 -1:320. Больная обследовалась по поводу имевшихся симптомов воспалительных процессов половой сферы, хотя

находилась в стационаре с псориазом. Таким образом, Ig A выявлены у крайне низкого процента пациентов ($2,0 \pm 0,6\%$), т. е. можно признать, что маркеры обострения уреоплазменной инфекции практически не являлись существенными показателями, присущими для данной группы пациентов с преимущественно хроническим течением заболеваний.

Для выявления маркеров хронического воспаления уреоплазменной природы было обследовано 3269 человек, из них 1688 женщин и 1581 мужчина. Иммуноглобулины класса G к *U. urealyticum* были обнаружены у 481 пациента ($14,7 \pm 0,6\%$): у 289 женщин ($17,1 \pm 0,9\%$) и 192 мужчин ($12,1 \pm 0,8\%$). На нижерасположенной диаграмме проиллюстрированы данные, систематизированные по результатам выявляемости IgG среди больных с различными диагнозами.

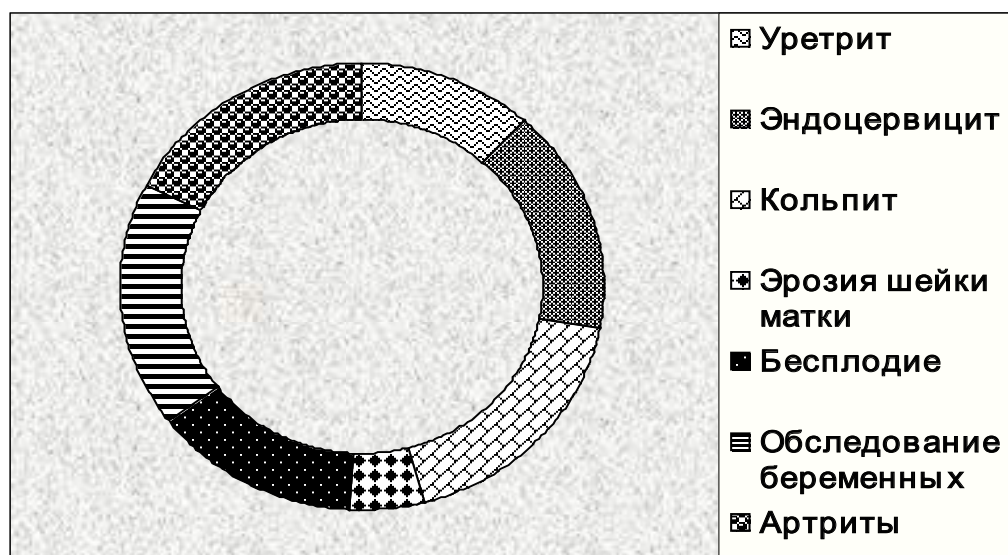


Рис. 1. Процентное соотношение выявленных иммуноглобулинов класса G при различных нозологических единицах.

На графическом изображении заметно, что большого разброса в процентном соотношении при выявлении маркеров уреоплазменной инфекции по нозологиям не наблюдалось. Небольшая разница отмечена между результатами, полученными у мужчин с уретритами и женщин с эндоцервицитами ($12,4 \pm 0,8\%$ и $17,0 \pm 0,9\%$, соответственно). Некоторая, небольшая часть больных в этих, самых репрезентативных группах, помимо основного диагноза, имела сопутствующие

жалобы либо симптомы. Так, в группе больных с уретритом, примерно 10% пациентов имели жалобы на эректильную дисфункцию, явления простатита либо дизурии. У части женщин с эндоцервицитами отмечались проявления дизурии или наличие симптомов аднексита, таких пациенток было около 6%. Большая часть больных в этих группах имела набор ассоциированных инфекций, рассмотрение сочетанности которых не было целью данной выборки. Доля больных

с уретритами, у которых в результате обследования были выявлены маркеры только уре-аплазменной инфекции, достигала примерно 10 %. Значение аналогичного показателя среди женщин с эндоцервицитами составляло значительно более низкий процент. Схожие между собой показатели (порядка 18 %) получены при исследовании сывороток крови больных с кольпитами/вульвовагинитами, артрологическими проявлениями и у беременных женщин при плановых обследованиях. Среди пациентов, обратившихся по поводу бесплодия, уреаплазменные антитела найдены в $14,6 \pm 5,5$ % случаев. И наименьший показатель был выявлен среди женщин с эрозиями шейки матки, он составил $5,3 \pm 3,6$ %. Также были рассмотрены гендерные особенности при обнаружении иммуноглобулинов класса G. У основной массы обследованных не было обнаружено никаких достоверных различий между пациентами женского или мужского пола. Достоверная разница наблюдалась лишь в результате тестирования пациентов с суставной патологией. В данном случае были отмечены гендерные отличия, наблюдался разброс между показателями, установленными среди мужчин и женщин. Так, процент выявления среди мужчин составил $3,4 \pm 3,4$ %, а среди женщин

$23,2 \pm 4,6$ %. Было отмечено, что довольно часто IgG к *U. urealyticum* выявлялись у больных с кожными заболеваниями, которые были направлены на обследование по поводу сопутствующей урогенитальной патологии. Интересно отметить, что у одного больного (29 лет) угревой болезнью и у больной аллергическим дерматитом (54 года) были обнаружены IgG в значительном титре 1:100-1:320 и 1:50-1:100, соответственно. Кроме того, у 2 из 3х пациентов, страдающих псориазом, также были обнаружены маркеры уреаплазмоза, причем у 37-летнего больного титр IgG составлял 1:900 – 1:1400.

При рассмотрении уровня иммунного ответа на уреаплазменную инфекцию, у большей части пациентов, а именно у $36,2 \pm 2,3$ % от всех случаев обнаружения антител, титр IgG был минимальным (1:10-1:30), причем у мужчин такой титр встречался несколько чаще, чем у женщин (у $41,1 \pm 3,6$ % против $32,9 \pm 2,8$ %, соответственно). Что касается более высоких титров, то иммунный ответ был приблизительно одинаковым между женщинами и мужчинами, с учетом статистической погрешности. Результаты исследований приведены на рисунке 2 в виде диаграммы, (для иллюстрации не был взят самый минимальный показатель, описанный выше).



Рис.2. Соотношение титров обнаруженных антител с учетом гендера

На рисунке заметно, что в большинстве позиций показатели уровня иммунного ответа женщин несколько превышали таковые у мужчин. Это утверждение не относится к минимальным титрам (1:10-1:30, 1:30-1:50), поскольку в них отмечалось превалирование мужского гендера. А вот в диапазоне средних титровых показателей, в разбросе от 1:50-1:100 до 1:600-1:900, процентное соотношение было более высоким у женщин. Из этой тенденции выпал показатель титра 1:900-1:1400, где процентное количество положительных сывороток мужчин несколько превышало этот же параметр среди женщин. Но если учитывать небольшое количество выявленных IgG в абсолютном цифровом значении, то этот результат также является практически одинаковым. И лишь показатели максимального титра, значение которого составляет выше 1:1400, отличаются друг от друга, как в абсолютном цифровом выражении, так и в процентном соотношении. Максимальный титр разведения сывороток обнаруживается у $13,8 \pm 2,0$ % пациентов женского пола и у $9,4 \pm 2,1$ %

ЛИТЕРАТУРА

1. Анфілова М.Р. Алгоритм оцінки ризику інфікованості *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma genitalium* [Текст] / М.Р. Анфілова // Дерматологія та венерологія. – 2016. – №2(72). – С. 13-24.
2. Бондаренко Г.М. Вопросы этиологии и эпидемиологии урогенитального микоплазмоза [Текст] / Г.М. Бондаренко, Г.И. Мавров, Т.В. Федорович // Дерматологія та венерологія. – 2016. – №2(72). – С. 74-82.
3. Кубанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами, клинические рекомендации [Текст] / А.А. Кубанова, М.Р. Рахматуллина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №3. – С.78-83.
4. Рахматуллина М.Р. Современные представления о генетической вариабельности

мужского (n=40 среди женщин и n=18 среди мужчин). Таким образом, подводя итоги ретроспективного анализа, можно отметить, что *U. urealyticum* обладает слабой иммуногенностью, в результате тестирования выяснено, что более трети положительных результатов представлены минимальными титрами. По гендерному признаку больших различий не наблюдается, хотя у женщин несколько чаще встречается более сильный иммунный ответ.

ВЫВОДЫ

Проведенный ретроспективный анализ показателей иммунного ответа среди больных с хроническими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта иллюстрирует достаточно высокий уровень наличия иммуноглобулинов класса G к *U. urealyticum*, что позволяет использовать метод для селективного скрининга пациентов в качестве предиктора определения инфицированности.

REFERENCES

1. Anfylova, M.R. (2016) Algorithm otsinky riziku infikovanosti *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ta *Mycoplasma genitalium* [Risk assessment algorithm infection with *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium*]. *Dermatology and Venerology*, 2 (72), 13-24.
2. Bondarenko, G.M., Mavrov, G.I., Fedorovych, T.V. (2016) Voprosy etiologii i epidemiologii urogenitalnogo mikoplazmoza [Questions etiology and epidemiology of urogenital mycoplasmosis]. *Dermatology and Venerology*, 2(72), 74-82.
3. Kubanova, A.A., Rakhmatullina, M.R. (2009) Urogenitalnye infektsionnye zabolovaniya, vyzvannye genitalnymi mikoplazmami, klinicheskie rekomendatsii [Urogenital infectious diseases caused by genital mycoplasma,

генитальных микоплазм и их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы [Текст] / М.Р. Рахматуллина, С.В. Кириченко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 3 – С. 17-25.

5. Рахматуллина М.Р. Генетические варианты *U. parvum* и их роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы [Текст] / М.Р. Рахматуллина, К.И. Плахова, О.Н. Игонина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №3 – С. 79-84.

6. Федорович Т.В. Этиологическая и патогенетическая терапия урогенитальной инфекции, вызванной *M.genitalium* [Текст] / Т.В. Федорович // Дерматология та венерология. – 2015. – №2(68). – С. 71-78.

7. Co- infection with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes [Text] / D.W. Kwak, H.S. Hwang, J.Y. Kwon [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2014. – Vol. 27, N 2. – P. 333-337.

8. Kaspzykowska U. Colonization of the lower urogenital tract with *Ureaplasma parvum* can cause asymptomatic infection of the upper reproductive system in women: a preliminary study [Text] U. Kaspzykowska, J. Elias, M. Elias // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol. 289, N 5. – P. 1129-34.

9. Prevalence of genital *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Gardnerella* and human papillomavirus in Japanese men with urethritis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection [Text] / K. Shigehara, S. Kawaguchi, T. Sasagawa [et al.] // J Infect Chemother. – 2011. – Vol. 17, N 4. – P. 487-492.

10. Prevalence of *Trichomonas Vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending an urban sexual health clinic [Text] / N. Knatib, C. Bradbury, V. Chalker [et al] // Int. J. STD AIDS. – 2014. – Vol. 55, N 4. – P. 332-336.

11. The role of the multiple banded antigen of *Ureaplasma parvum* in intraamniotic infection: major virulence factor or decoy? [Text] / S.J. Dando, I. Nitsos, S.G. Kallapur [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, Issue 1 – e29856.

clinical recommendations], *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 3, 78-83.

4. Rakhmatullina, M.R., Kirichenko, S.V. (2013). Sovremennye predstavleniya o geneticheskoy variabelnosti genitalnyh mikoplazm i ih roli v razvitii vospalitelnyh zabolevaniy mocheполовой системы [Current concepts of genetic variability of genital mycoplasmas and their role in the development of inflammatory diseases of the urogenital system]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 3, 17-25.

5. Rakhmatullina, M.R., Plakhova, K.I., Igonina, O.N. (2014) Geneticheskie varianty *U. parvum* i ih rol v razvitii vospalitelnyh zabolevaniy mocheполовой системы [Genetic variants of *U. parvum* and their role in the development of inflammatory diseases of the urogenital system]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 3, 79—84.

6. Fedorovych, T.V. (2015) Etiologicheskaya i patogeneticheskaya terapiya urogenitalnoy infektsii, vyzvannoy *M.genitalium* [Etiological and pathogenetic treatment of urogenital infection caused by *M.genitalium*]. *Dermatology and Venerology*, 2(68), 71-78.

7. Kwak, D.W., Hwang, H.S., Kwon, J.Y. et al. (2014) Co- infection with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 27(2), 333-337.

8. Kaspzykowska, U., Elias, J., Elias, M. (2014) Colonization of the lower urogenital tract with *Ureaplasma parvum* can cause asymptomatic infection of the upper reproductive system in women: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.*, 289 (5), 1129-34.

9. Shigehara, K., Kawaguchi, S., Sasagawa, T. et al. (2011) Prevalence of genital *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Gardnerella* and human papillomavirus in Japanese men with urethritis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection. *J Infect Chemother.*, 17(4), 487-492.

10. Knatib, N., Bradbury, C., Chalker, V. et al (2014) Prevalence of *Trichomonas Vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma*

urealyticum in men with urethritis attending an urban sexual health clinic. *Int. J. STD AIDS*, 55(4), 332-336.

11. Dando, S.J., Nitsos, I., Kallapur, S.G. et al. (2012). The role of the multiple banded antigen of *Ureaplasma parvum* in intraamniotic infection: major virulence factor or decoy? *PLoS One*, 7(1): e29856.

**МОНІТОРИНГ
СЕРОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ
УРЕАПЛАЗМЕННОЇ
ІНФЕКЦІЇ СЕРЕД
ПАЦІЄНТІВ
ВЕНЕРОЛОГІЧНОЇ КЛІНІКИ**

**Джорасєва С.К.,
Щоголєва О.В.,
Гончаренко В.В.,
Осінська Т.В.,
Унучко С.В.,
Усік І.В.,
Бабута А.Р.**

*ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»*

Резюме. У статті проаналізовано сучасні погляди дослідників щодо стану проблеми уреаплазменної інфекції, її розповсюдженості та ролі у розвитку патологічних процесів. Метою дослідження обрано оцінку частоти розповсюдженості маркерів уреаплазменної інфекції. Було обстежено 3457 пацієнтів. Продемонстровано результати власних досліджень по визначенню маркерів уреаплазменної інфекції серед хворих з запальними захворюваннями сечостатевого тракту. Ретроспективний аналіз свідчить про достатньо високий рівень наявності імуноглобулінів класу G до *Ureaplasma urealyticum*

Ключові слова: урогенітальний уреаплазмоз, *Ureaplasma urealyticum*, імуноглобуліни класів A та G до *U.urealyticum*

**SEROLOGY MARKER
MONITORING OF
UREAPLASMIAL
INFECTION WITH
PATIENTS OF
VENEROLOGY CLINIC**

**Dzhoraeva S.K.,
Schegolyeva O.V.,
Goncharenko V.V.,
Osinskaya T.V.,
Unuchko S.V.,
Usik I.V.,
Babuta A.R.**

*SE "Institute of Dermatology and
Venereology of NAMS of Ukraine"*

Abstract. The modern ideas of researchers concerning the state of problems ureaplasma infection, its prevalence and the role in development of pathologic processes in the urogenital system was analyzed in the article. The aim of this investigation was the prevalence frequency study of ureaplasma infection marker. The 3457 patients were included to the investigation. The own research results for the ureaplasma infection marker detection in the patients with inflammatory urogenital tract diseases were presented. The retrospective analysis indicates about the high level presence of immunoglobulin of class G to *Ureaplasma urealyticum*

Key words: urogenital ureaplasmosis, *Ureaplasma urealyticum*, immunoglobulins of class A and G to *Ureaplasma urealyticum*

Об авторах:

Джораева Светлана Карьягдыевна – кандидат мед. наук, зав. лаб. микробиологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», sjoraeva@i.ua

Гончаренко Валентина Васильевна – кандидат мед. наук, н.с. лаб. микробиологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Щеголева Елена Владимировна – м.н.с. лаб. микробиологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Осинская Татьяна Владимировна - кандидат мед. наук, м.н.с. отделения инфекций, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Унучко Сергей Васильевич - кандидат мед. наук, н.с. отделения инфекций, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Усик Ирина Владимировна – врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Бабута Анастасия Романовна – лаборант лаб. микробиологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

АКНЕ: ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА В ПРОЦЕССЕ САНОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ СИСТЕМНЫЕ РЕТИНОИДЫ

Я.Ф. Кутасевич¹, С.К. Джораева¹, И.М. Бронова^{1,2}

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В статье приведен опыт лечения 19 пациентов с акне средней и тяжелой степени тяжести. Согласно дизайну исследования – пациенты получали патогенетическое лечение в виде системных ретиноидов в монотерапии. До лечения, в процессе и после терапии исследовался микробный пейзаж пораженной кожи. На основании проведенных исследований было отмечено, что клиническая картина обострения и в последствии прогрессирующего улучшения клинических проявлений акне имела отражение в динамике микробиоценоза.

Ключевые слова: системные ретиноиды, акне тяжелой степени тяжести, динамика микробиоценоза.

Акне (угревая болезнь) — широко распространенное хроническое заболевание кожи со сложным мультифакторным патогенезом, требующее длительной комбинированной терапии.

Угревая болезнь чаще проявляется в период полового созревания и поражает до 80 % людей в возрасте от 12 до 24 лет, а в возрастных группах 25-34 и 35-44 лет заболеваемость составляет соответственно 8 и 3 %. Тяжелые формы заболевания встречаются в 5-14 % случаев [14]. Пик частоты акне у девочек наблюдается в 14-16 лет, у мальчиков в 16-17 лет. Среди девушек заболеваемость составляет до 23 %, среди юношей — до 35 %. У большинства подростков к 18-20-летнему возрасту происходит регресс элементов, однако у 20 % инволюция акне замедлена. В 10 % наблюдений высыпания

сохраняются до 25-45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов в течение 5 лет после окончания терапии, по данным разных авторов [19], составляет от 20 до 48 %.

Клинические проявления акне представляют проблему для пациентов и врачей из-за большой распространенности, упорного течения и возможных постугревых изменений кожи.

На современном этапе прослеживается тенденция к росту уровня заболеваемости угревой болезнью (акне), что указывает на важное медицинское и медико-социальное значение проблемы [7].

Акне имеет выраженное воздействие на качество жизни пациентов, включая физическую, эмоциональную и социальную составляющие. По данным ряда авторов

[11], угревая болезнь причиняет душевные страдания больным, вызывает беспокойство, депрессию, межличностные проблемы. Ряд зарубежных дерматологов настоятельно рекомендуют обследовать всех пациентов с акне молодого и юного возраста на наличие депрессии и предлагают относить больных с акне к группе суицидального риска [14].

Патогенез акне является мультифакторным. Установлено, что в развитии акне большое значение имеют четыре основных фактора: патологический фолликулярный кератоз, нарушение состава и продукции кожного сала, размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), воспаление на фоне генетической предрасположенности.

Считают, что инициальным звеном патогенеза акне является повышение интенсивности салообразования, а ключевым — фолликулярный гиперкератоз как результат преобладания процессов кератинизации над процессами десквамации в устье сально-волосяного фолликула (СВФ) [10].

Предпосылкой для возникновения акне являются жирная кожа или избыточная продукция кожного сала. Продукция кожного сала может быть не связана с гормональными нарушениями, и уровень тестостерона обычно определяется как нормальный. Нарушения продукции кожного сала связаны с гиперчувствительностью к различным рецепторам, чрезмерной реактивностью ферментных систем, которые вовлечены во внутриклеточную продукцию андрогенов в пределах сальных желез и/или кератиноцитов, или прямого или косвенного воздействия *P. acnes* [12].

Ключевым звеном в патогенезе заболевания является фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α -линоленовой кислоты (полностью *цис*-9, 12, 15-октадекатриеновая кислота, линолевая кислота). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме. Подавляя экспрессию фермента трансга-

утаминазы, линолевая кислота является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. Повышенная активность трансглутаминазы вызывает ретенционный гиперкератоз в протоке СВФ. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия в конечном счете приводит к закрытию протока СВФ и создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *P. granulosum* [9].

В протоке СВФ обитают аэробные стафилококки и микрококки, факультативные анаэробы *P. acnes* и *P. granulosum*. Анаэробные условия в нижней части протока СВФ неприемлемы для аэробных бактерий, и поэтому стафилококки и микрококки локализуются в верхней части протока СВФ и не играют существенной роли в патогенезе акне, в отличие от *P. acnes* [18]. Плотность колонизации кожи микроорганизмами *P. acnes* варьирует с возрастом, достигая максимума к периоду пубертата. Наибольшая плотность *P. acnes* отмечается в себорейных зонах, поскольку кожное сало является питательной средой для данных микроорганизмов. Установлено, что *P. acnes* прямо и косвенно оказывают влияние на возникновение как невоспалительных (открытые и закрытые комедоны), так и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) акне. Внеклеточная липаза микроорганизмов гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов и свободных жирных кислот, которые обладают комедогенными свойствами.

Классическими микробиологическими и современными молекулярно-генетическими исследованиями показано, что на состав микробиома кожи влияют: возраст, пол, участок кожи, уровень гигиены и тип используемых моющих средств, климат, раса, профессия, и другие [24]. Филогенетический анализ Е.А. Grise и соавт. (2009) с последовательностями генов 16S rPHK выявил большее видовое разнообразие, чем при использовании культивирования, что можно объяснить, в частности, тем, что большинство жизне-

способных микроорганизмов, населяющих кожу, не дают роста на питательных средах. Среди 205 выявленных родов бактерий, более чем 62 % исследуемого материала пришлось на *Corynebacterium* (22,8 %; *Actinobacteria*), *Propionibacterium* (23,0 %; *Actinobacteria*), *Staphylococcus* (16,8 %; *Firmicutes*). На коже взрослого человека так же распространены *Micrococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*, *Dermabacter* и др. (S.L. Percival et al., 2012) [24, 13].

Особой формой организации микробиоты является биопленка – подвижное, непрерывно изменяющееся гетерогенное сообщество. Известная роль, бактериальных и грибковых биопленок в патогенезе и устойчивости к терапии многих инфекций. Образование биопленки – многоступенчатый процесс, с последовательным прикреплением микробов к поверхности, затем перманентной адгезией к субстрату, и, по мере размножения микроорганизмов и роста колоний – дифференцировкой и обменом генами. На последнем этапе следует формирование внеклеточного полимерного вещества, приводящего к прочному прикреплению бактерий к поверхности, в том числе – к стенкам сально-волосяного фолликула, что может иметь значение при формировании комедонов. Биопленка существенно повышает толерантность микроорганизмов, находящихся в матриксе, к антимикробным агентам, иммунной системе хозяина и стрессам окружающей среды: например, ограничения в питании и кислороде. Концентрации большинства антибиотиков, требуемые для удаления или уничтожения бактериальной биопленки, фактически превышают максимальные терапевтические [21]. Резистентные к антибиотикам бактерии могут выделять связывающие антибиотик белки или защитные ферменты, защищая все чувствительные к данному препарату бактерии в биопленке. Возможна передача генов устойчивости к антибиотикам, в том числе между различными видами и родами бактерий [17]. Так, Diep В.А. и соавт. (2006) показали передачу

генов кожными стафилококками, от симбионта *S. epidermidis* к высоко патогенному штамму резистентного к метициллину *S. aureus*. На участках кожи, богатых сальными железами, преобладают пропионибактерии и стафилококки. Сальная железа формирует почти лишнюю кислородную нишу, заселяемую у основания такими факультативными анаэробами, как *Propionibacterium* spp., а в области устья – липофильными аэробами, как *Malassezia* spp. Удаление резидентной микробиоты в ходе противомикробной терапии может приводить к заселению сальных участков кожи нетипичной для них микробиотой; кроме того, действие фармакологических препаратов, стимулирующих или подавляющих активность сальных желез, оказывает заметное влияние на содержание пропионибактерий [20].

Оценки микробиоты из очагов акне также может давать расходящиеся и не всегда легко интерпретируемые результаты. Посевы из комедонов могут давать равную или сходную частоту выделения пропионибактерий и стафилококков между 51 % и 96 % [22, 23]. Из папулезных элементов акне посевы чаще дают выделение пропионибактерий, причем в большей степени при более зрелых элементах сыпи. При этом стерильными оказываются 20 – 54 % папул при акне [23]. Часть пустул при акне также оказывается стерильной, однако чаще выделяются и пропионибактерии (около 70 %), и стафилококки (около 60 %) [16]. По данным С.Н. Рахмановой и соавт. (2011) из выделенных при акне 34 видов микроорганизмов в комедонах встречались, в порядке убывания частоты, пропионибактерии, *Malassezia* spp., стафилококки и *Candida* spp.; в пустулах, соответственно, стафилококки, *Candida* spp., *Malassezia* spp. и пропионибактерии.

Вместе с тем имеются противоречивые сведения о роли иммунной системы в развитии акне. Ряд исследователей [15] указывают на наличие дисбаланса факторов врожденного и адаптивного иммунитета у этих больных. Сообщается, что одним из факто-

ров, поддерживающих на начальных этапах дерматоза гиперсекрецию себума, является инфильтрация стенки сально-волосяного фолликула (СВФ) Т-хелперами (CD4+), а также макрофагами и нейтрофилами, продуцирующими провоспалительные цитокины [8]. При этом известно, что воспаление, развивающееся в ответ на внедрение инфекционных агентов и компоненты поврежденных тканей, активирует неспецифическую реакцию защиты. Это обеспечивает миграцию нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов, которые секретируют медиаторы воспаления, включая цитокины, блокирующие микроорганизмы, активизируя гуморальные факторы защиты [4]. Установлено, что в присутствии антител к *P. acnes* и компонента нейтрофилы синтезируют лизосомальные ферменты, повреждающие стенку СВФ, с последующим выходом содержимого железы в дерму, сопровождаясь образованием пустул. Так, под воздействием лейкотриена В₄ макрофаги и нейтрофилы мигрируют в зону СВФ, связываются с РРАР α-рецепторами себоцитов и через активацию секреции интерлейкина 1 (IL1) и фактора некроза опухоли α (TNFα) в сальной железе опосредуют развитие воспалительной реакции [25].

Недавние исследования показали, что некоторые мембранные фракции структуры *P. acnes* иногда могут действовать как суперантиген, вызывая усиление воспалительной реакции [26]. В сообщениях зарубежных исследователей указывается на роль нового семейства мембранных рецепторов - TLR (toll-like receptor - рецепторы, «сигнализирующие о появлении чужеродного») в патогенезе акне. Подчеркивается, что в развитие акне вовлечены два вида TLR - TLR2 и TLR4. При этом *P. acnes* связываются с TLR2 кератиноцитов и моноцитов, проводя сигналы внутрь клетки с последующей активацией ядерного фактора транскрипции и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов, включая IL1a, IL6, IL8a, IL12, TNF и металлопротеазы 9 [6]. Кроме того, в литературе

высказано предположение, что при акне IL1a и сосудистый эндотелиальный фактор роста, продуцируемые клетками сосочкового слоя дермы и фолликулярными кератиноцитами, участвуют в формировании гиперкератоза и ранней закупорки выводных протоков СВФ.

Кроме *P. acnes* воспалительный процесс значительно усиливает патогенная микрофлора, которая персистирует на поверхности кожи: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus spp.*, *Escherichia coli* и тому подобное. Вокруг пораженного фолликула формируется зона воспаления, к которой мигрируют нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки [5].

Следовательно, одним из ключевых звеньев патогенеза акне является развитие вялотекущего воспалительного процесса, в ряде случаев с формированием гранулематозной реакции, поддерживающей упорное течение акне.

В ряде публикаций последних лет ставится вопрос относительно патогенетического воздействия дисбактериоза кишечника на развитие и характер течения угревой болезни. По данным литературы [2], кишечная микрофлора выполняет ряд важных функций в организме человека, а нарушение кишечного нормоценоза является причиной обменных нарушений, развития эндогенной интоксикации, формирования вторичного иммунодефицитного состояния, что является одной из причин инициирования и поддержания хронического характера поражения кожи человека.

Доказано, что наличие и степень патологических нарушений в микроценозе кишечника влияет на характер клинического течения угревой болезни и тяжесть кожного воспалительного процесса [3].

Полиэтиопатогенетичность акне является одной из причин сложности его протекания и трудностей лечения. Закономерным является поиск вероятных, еще не доказанных звеньев патогенеза акне с целью разработки

новых, патогенетически обоснованных методов терапии, что даст возможность повысить результаты лечения таких пациентов.

Как свидетельствуют современные публикации, в различных областях медицины активно проводятся научные исследования по изучению общих патогенетических звеньев основного и сопутствующих заболеваний, которые обозначены термином «коморбидность», что отражает взаимозависимость патологических состояний и как одну из возможных причин недостаточной эффективности лечения. Такая взаимозависимость может существовать в пределах одной системы организма или же быть межсистемной, что, как правило, часто является клинически мало очерченной. Поиск этой зависимости осуществляется с помощью современных информативных методов исследования. Особые трудности в клинической практике возникают в случаях полиморбидности в рамках различных медицинских специальностей, и успехи в ее исследовании достигаются лишь путем научной кооперации специалистов разных профилей.

Системная терапия угревой болезни предусматривает применение антибиотиков и ретиноидов, а также препаратов антиандрогенного действия. На сегодня предложено несколько различных схем и комбинаций системной терапии при акне.

Несмотря на то, что на современном этапе акне не рассматривают как инфекционное заболевание, антимикробная эффективность антибиотиков требует рассмотрения их действия с точки зрения направленности на подавление роста *P. acnes*, уменьшение уровня свободных жирных кислот в общем объеме поверхностных липидов, а также ингибицию синтеза хемотоксических факторов *P. acnes*, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Пероральное назначение антибиотиков целесообразно при среднетяжелом и тяжелом течении акне, когда воспалительные элементы сыпи не поддаются наружной терапии. Антибиотикотерапию при акне проводят преимущественно тетрациклинами и

макролидами. При этом антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, эритромицин) традиционно считают основными антибиотиками в пероральной терапии акне. Исследователи указывают на достаточно высокую эффективность коротких курсов антибиотиков макролидов [1].

Отдельные авторы установили развитие резистентных штаммов *P. acnes* у 60 % пациентов, которые принимали антибиотики тетрациклины или макролиды общим курсом лечения более 3 месяцев. Указывается, что увеличение количества резистентных штаммов *P. acnes* прямо пропорционально длительности применения антибиотика.

Особенности патогенетических механизмов развития акне, а также вариабельность клинических форм заболевания обуславливают многообразие методов лечения. Очевидно, что для успешной терапии акне требуется индивидуальный подход к подбору как системных (при более тяжелых или осложненных формах), так и топических препаратов, которые должны назначаться с учетом особенностей развития и течения болезни.

В последние годы дерматологи все чаще стали использовать в лечении больных с акне не только топические, но и системные ретиноиды. Это связано с накопившимся опытом их применения в клинической практике, а также с появившейся уверенностью специалистов в высокой безопасности системных ретиноидов при длительном применении у лиц с тяжелыми формами акне.

Третиноин является естественным метаболитом ретинола. При приеме внутрь подавляет дифференцировку и рост клонированных клеток крови, включая миелоидные клетки человека. В 1969 г. А. Kligman сообщил, что третиноин эффективен при акне, и впервые попытался объяснить его механизм действия.

Изотретиноин (роаккутан, акнетин) назначают внутрь при конглобатной, флегмонозной и кистозной формах акне, тяжелой форме акне, акне, резистентных к традици-

онной терапии, акне, сопровождающихся выраженными психоэмоциональными нарушениями, социальной дезадаптацией, атипичных акне по типу пиодермии лица, а также при наличии склонности к образованию рубцов.

По данным различных исследователей установлено, что тактика лечения акне зависит от пола, возраста, клинической формы, распространенности кожного процесса, характера высыпаний, поэтому весьма перспективным является дальнейшее изучение применения различных лекарственных средств в лечении данного заболевания и совершенствование уже имеющихся алгоритмов лечения.

Определение устойчивости микробиоты кожи к антибиотикам, используемым для лечения акне, и ее взаимосвязи с особенностями клинической картины и предшествовавшей терапии выявилось актуальным для нашего исследования.

Цель исследования. Изучить и оценить динамику микробиоценоза кожи у пациентов с акне, которые получают системные ретиноиды. Также, сопоставив клинические и микробиологические данные, оценить целесообразность применения изотретиноина в монотерапии пациентов со средней и тяжелой степенью акне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования вошли 19 пациентов со средней (14 человек) и тяжелой степенью акне (5 человек), из них 13 мужчин в возрасте от 13 до 34 лет и 6 пациенток от 13 до 34 лет. Тяжелые формы акне мы наблюдали у 5 мужчин. Все пациенты прошли обязательные исследования: клинический анализ крови, печеночные пробы и липидограмму, тест на беременность у женщин, у пациентов с тяжелыми формами была взята биопсия. Посевы проводили с наиболее пораженных участков кожи лица или туловища на селективные питательные среды.

Сбор материала сопровождался выделением культур и определением чувствительности выделенной микробиоты к противомикробным средствам, включая: пенициллин, гентамицин, доксициклин, азитромицин, клиндамицин, линкомицин, ципрофлоксацин, хлорамфеникол, фузидиевая кислота. Популяция метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) и CoNS (коагулазонегативных стафилококков) была оценена в общей группе пациентов, с использованием оксациллина. Определение чувствительности к препаратам проводили диск-диффузионным способом по усовершенствованному методу Керби–Бауэра с помощью стандартных дисков с антибиотиками (Приказ МЗ Украины № 167, 2007). Штаммы резистентные и промежуточно-резистентные были объединены в группу устойчивых к данному антибиотику.

В исследование вошли только те пациенты, которые имели показания к системной терапии ретиноидами и не получали больше ни каких препаратов патогенетической терапии. Кроме ретиноидов, в процессе лечения по показаниям мы рекомендовали присоединить гепатопротекторы, эмульенты и обязательным было ежедневное нанесение фотозащитного крема на открытые участки тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам было трехкратно проведено бактериологическое исследование (до лечения, в процессе лечения и после лечения), при этом наиболее часто выделялись микроорганизмы рода *Staphylococcus* (91,3 %, 85,0 % и 86,6 % соответственно). Доминирующими видами выявились *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. aureus* (рис.1). Видовая структура выделенной микробиоты не имела достоверных взаимосвязей с полом и возрастом, клинической формой и тяжестью акне, наличием рубцовых изменений, обращением к дерматологу или опытом лечения антибиотиками и системными ретиноидами.

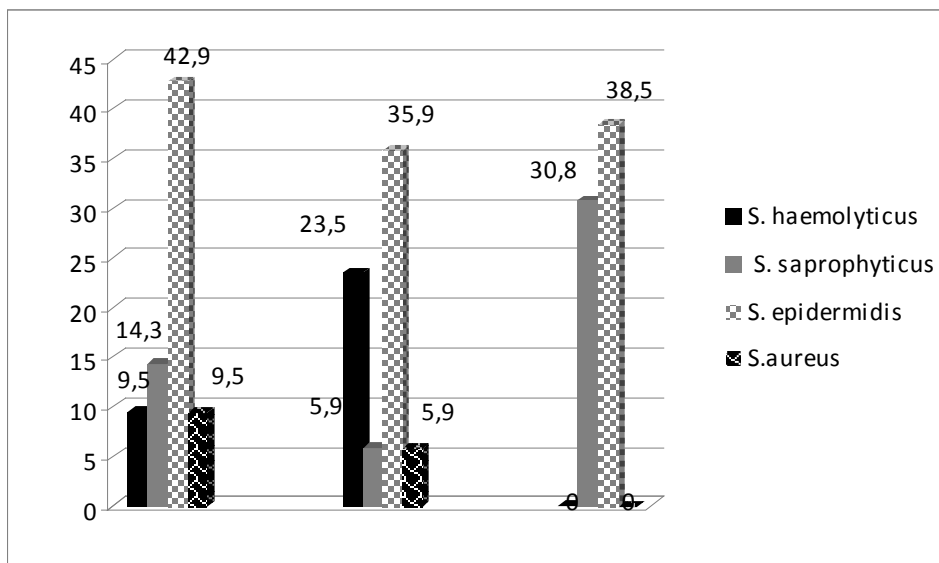


Рис. 1 Видовое распределение стафилококков, выделенных от пациентов с акне (до-, в процессе- и после лечения).

Как видно из приведенной диаграммы после проведенного лечения кожный микробиоценоз характеризовался нормализацией видового состава и исчезновением видов с выраженным патогенным потенциалом

(*S. haemolyticus*, *S. aureus*).

Также было проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных лабораторных штаммов стафилококков (рис. 2).

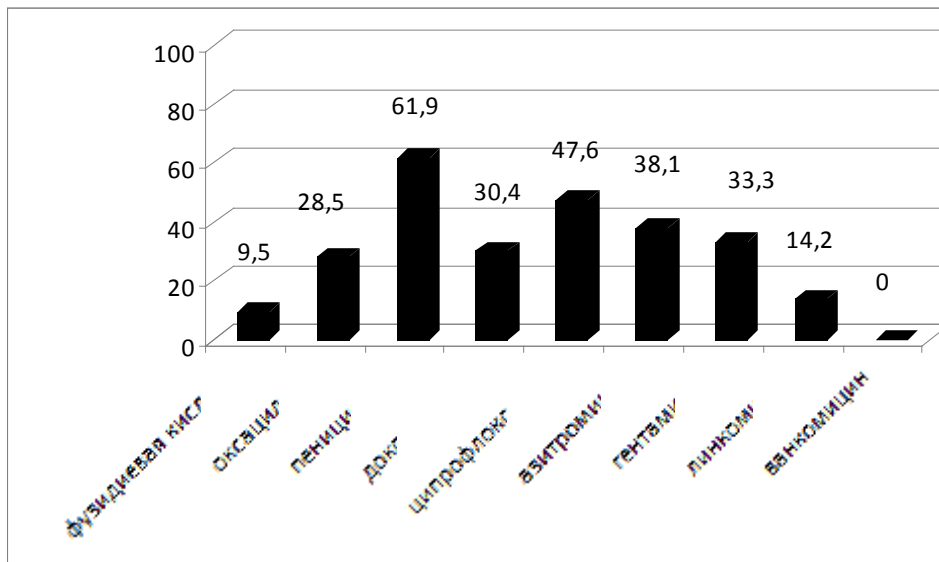


Рис.2 Определение резистентности к антибиотикам лабораторных штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с акне.

При определении чувствительности к антибиотикам, большинство выделенных штаммов стафилококков демонстрировало высокую чувствительность к линкозамидам, фузидиевой кислоте и тетрациклинам. Боль-

шинство штаммов оказалось устойчиво к бета-лактамам, макролидам. Резистентность к оксациллину составила 28,5%. Штаммов резистентных к ванкомицину выявлено не было. При изучении взаимос-

вязи между чувствительностью стафилококков к антибиотикам и клинической формой акне или наличием рубцов достоверных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, заселение кожи человека постоянной и временной микробиотой может осложнять понимание патогенеза и поиск подходов к терапии хронических воспалительных дерматозов, в том числе угревой сыпи.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра устоявшихся подходов к использованию антибиотиков и антимикробной химиотерапии при акне.

В процессе наблюдения пациентов, получавших системные ретиноиды, мы отмечали улучшение состояния кожи начиная с первого месяца у 13 пациентов. У 5 пациентов, которые имели тяжелую степень тяжести акне – стойкое улучшение наступало с 2-3 месяца терапии. Регресс заболевания отмечался у всех пациентов исследуемой группы.

Течение заболевания на фоне проводимой терапии характеризовалось реакцией кожи и регрессом элементов сыпи: к концу 1 месяца терапии (13 пациентов), в котором происходит процесс накопления ретиноидов в организме пациента, отмечалось обострение процесса в виде временного усугубления пустулизации, 2-й и 3-й месяц приема ретиноидов у 5 пациентов с тяжелыми формами акне характеризовались как период инволюции пустулезных элементов и формирования болезненных подкожных инфильтратов, которые отличает от первичных элементов сыпи – инфильтратов при дебюте или рецидиве – сравнительно малая степень воспаления, но выраженная болезненность.

Согласно нашим предыдущим наблюдениям именно этот период становится периодом ошибочной самоотмены препарата. Конец 2-го – начало 3-го месяца характеризуется инволюцией всех элементов, нарастающей сухостью слизистых и потребностью пациента в назначении эмольентов, гигиенических помад и по показаниям искусственной слезы. Начиная с 4 месяца у всех 19 пациентов мы отмечали стойкое прогрессирующее клиническое улучшение состояния кожи и отсутствие появления новых инфильтратов и папуло-пустул.

ВЫВОДЫ

Таким образом, заселение кожи человека постоянной и временной микробиотой может осложнять понимание патогенеза и поиск подходов к терапии хронических воспалительных дерматозов, в том числе угревой сыпи.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра устоявшихся подходов к использованию антибиотиков и антимикробной химиотерапии при акне.

Также, на основании результатов проведенного исследования, можно сделать выводы, что терапия акне средней и тяжелой степени тяжести системными ретиноидами в монотерапии влияет практически на все звенья патогенеза, способствует не только достижению выраженного клинического эффекта (разрешению элементов сыпи, реабилитации кожи), но и нормализации микробиоценоза кожи. Это позволяет снизить медикаментозную нагрузку на организм пациента и избежать явлений полипрагмазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы, постакне, акнеформные дерматозы: руководство для врачей [Текст] / С.Н. Ахтямов. – М.: Медицина, 2010. – С. 278.
2. Васильева Е.С. Роль дисбиотических нарушений кишечника в патогенезе акне [Текст] / Е.С. Васильева, Н.О. Белякина // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 7. – С. 64-65.
3. Вольбин С.В. Вплив стану мікробіоценозу кишечника на тяжкість вугрової хвороби [Текст] / С.В. Вольбин, К.Ф. Ващенко, Н.В. Іванюшко-Назарко // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 3. – С. 72-73.
4. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология [Текст] / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – М.: Практическая медицина, 2006. – С. 235-246.
5. Иммунология: пер. с англ. [Текст] / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт. – М.: Логосфера, 2007. – С. 537-540.
6. Калюжна Л.Д. Роль розсмоктувальної терапії в лікуванні хворих на акне [Текст] / Л.Д. Калюжна, Л.В. Гречанська, А.В. Петренко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 8. – С. 41-44.
7. Кетлинский С.А. Цитокины [Текст] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
8. Клименко А.В. Сучасна терапія при різних клінічних формах вугрової хвороби (акне) і акнеподібних дерматозах (розацеа, демодикоз) та раціональні діагностичні й лікувальні заходи з підвищення її ефективності [Текст] / А.В. Клименко, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – №3. – С. 46-57.
9. Корецкая Е.Ю. Имунный статус у больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи [Текст] / Е.Ю. Корецкая // Патология. – 2013. – № 3. – С. 90-93.
10. Монахов С.А. Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия: методическое пособие для врачей [Текст] / С.А. Монахов, О.Л. Иванов. – М.: Vayer Health Care; 2012. – С. 32.

REFERENCES

1. Ahtyamov, S.N. (2010) Prakticheskaya dermatokosmetologiya. Acne, rubci, postacne, acneformnie dermatози: rukovodstvo dlya vrachey [Practical dermatocosmetology. Acne, cicatrices, post-acne, acne-like dermatoses: doctors' guide]. In: Prakticheskaya dermatokosmetologiya. Moscow: Medicina, 278.
2. Vasileva, E.S. (2008) Rol disbioticheskikh narusheniy kishechnika v pathogeneze acne [Role of disbiotic intestine disturbances in pathogenesis of acne]. *Military-Medical Journal*. 7, 64-65.
3. Volbin, S.V., Vashchenko, K.F., Ivanyushko-Nazarko, N.V.(2010) Vpliv stanu microbiocenuzu kishechnika na tyagkist vugrovoi hvorobi [Influence of intestine microbiocenosis state on acne severity]. *Dermatology and venereology*. 3, 72-73.
4. Vorobev, A.A., Bikov, A.S., Karaulov, A.V. (2006) Immunologiya I allergologiya [Immunology and allergology]. Moscow: Practical medicine, 235-246.
5. Immunologiya [Immunology]: Translation from English (2007) D. Mail J.Brostoff D.B. Roytt. Moscow: Logosfera, 537.
6. Kalyujna, L.D., Grechanska, L.V., Petrenko, A.V. (2014) Rol rozsmoktuvalnoi terapii v likuvanni hvoryh na acne [The role of resorptive therapy for treatment of acne patients]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 8, 41-44.
7. Ketlinskiy, S.A., Simbircev, A.S. (2008) Cytokiny. St. Petersburg: Foliant, 427-535.
8. Klimenko, A.V., Stepanenko, V.I. (2008) Suchasna terapiya pri riznih formah vugrovoi hvorobi I acnepodibnih dermatozah (rosacea, demodekoz) ta racionalni diagnostychni y likuvalni zahodi z pidvishennya ii efektyvnosti [Modern therapy used for various forms acne and acne-like dermatoses (rosacea, demodicosis) and rational diagnostic and curing means for improvement of its efficiency]. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 3, 46-57.
9. Koreckaya, E.Yu. (2013) Immunnyi status u bolnih ugrevoy boleznju, sochetannoy s

11. Монахов С.А. Новые возможности в антиандрогенной терапии акне у женщин [Текст] / С.А. Монахов // Здоровье женщины. – 2014. – № 1. – С. 47-50.
12. Музыченко А.П. Особенности психосоматического статуса пациентов от розацеа [Текст] / А.П. Музыченко // Медицинская панорама. – 2011. – № 1. – С. 63-65.
13. Петренко А.В. Сучасне уявлення про патогенез та терапію акне [Текст] / А.В. Петренко // Збірник наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2014. – № 23 (3). – С. 655-661.
14. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае [Текст] / Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 33-36
15. Brook I. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions [Text] / I. Brook, E.H. Frazier, M.E. Cox, J.K. Yeager // *Anaerobe*. – 1995. – 1(6). – P. 305-7.
16. Diep B.A. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* [Text] / B.A. Diep, S.R. Gill, R.F. Chang et al. // *Lancet*. – 2006. – 367(9512). – P. 731-9.
17. Eady E. Modulation of comedonal levels of interleukin-1 in acne patients treated with tetracyclines [Text] / E. Eady, E. Ingham, C. Wallers // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 101. – P. 86-91.
18. Guy R. Modelling the infundibulum in acne [Text] / R. Guy, T. Kealey // *Dermatology*. – 1998. – Vol. 196. – P. 32-37.
19. Király C.L. The effect of testosterone and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of *Propionibacteria* acnes in young postpubertal men [Text] // C.L. Király, M. Alén, J. Korvola, M. Horsmanheimo // *Acta Derm Venereol.* – 1988. – Vol. 68 (1). – P. 21-6.
20. Koseoglu H. Ultrastructural stages of biofilm development of *Escherichia coli* on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation [Text] / H. Koseoglu, G. Aslan, malasseziozom koji [Immunity status of acne patients, combined with skin malassezia]. *Pathology*. 3, 90-93.
10. Monahov, S.A., Ivanov, O.L. (2012) Etiopathogenez, klinika, terapiya: metodicheskoe posobie dlya vrachev [Acne. Etiopathogenesis, clinical picture, therapy: teacher edition for medical doctorsy]. Moscow: Bayer Health Care; 32.
11. Monahov, S.A. (2014) Novie vozmozhnosti v antiandrogeynoy terapii acne u genschin [New opportunities in antiandrogenic therapy for acne female patients]. *Woman's health*. 1, 47–50.
12. Muzichenko, A.P. (2011) Osobennosti psihosomaticheskogo statusa pacientov s rozacea [Peculiarities of psychomatic status of rosacea patients]. *Medical panorama*. 1, 63–65.
13. Petrenko, A.V. (2014) Suchasne uyavlennya pro patogenez ta terapiyu acne [Latest thoughts about acne pathogenesis and therapy]. *Collection scientists and practicioners of NMAPO named after P.L.Schupik*. 23 (3), 655–661.
14. Rahmanova, S.N., Sharkova, V.A., Yuckovskiy, A.D. (2011) Struktura I ierarhiya taksonomicheskikh grupp mikroflori kogi bolnih ugrevoy bolezniyu v Primorskom krae [Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora of acne patients in Primorski Krai]. *Pacific medical journal*. 3, 33–36.
15. Brook, I., Frazier, E.H., Cox, M.E., Yeager, J.K. (1995) The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe*, 1(6): 305.
16. Diep, B.A., Gill, S.R., Chang, R.F. et al. (2006) Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 367(9512), 731.
17. Eady, E., Ingham, E., Wallers, C. (1993) Modulation of comedonal levels of interleukin-1 in acne patients treated with tetracyclines. *J. Invest. Dermatol.* 101, 86–91.
18. Guy, R., Kealey, T. (1998) Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology*. 196, 32-37.
19. Király, C.L., Alén, M., Korvola, J., Horsmanheimo, M. (1988) The effect of testosterone

N. Esen, et al. // *Urology*. –2006. – Vol. 68(5). – P.942-6.

21. Leeming J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. [Text] / J. Leeming, K. Holland, W.J.Cunliffe // *Br J Dermatol*. – 1988. – Vol.118(2). – P. 203-8.

22. Leeming J, Holland K, Cunliffe WJ. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones [Text] / J. Leeming, W.J.Cunliffe, K. Holland // *J Med Microbiol*. – 1985. – Vol.20. – P. 11-16.

23. Nagy I. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes [Text] /I. Nagy, A. Pivarcsi, K. Kis et al. // *Microbes. Infect*. –2006. –Vol. 8 (8). – P. 2195-2205.

24. Nakatsuji T. Antibodies Elicited by Inactivated Propionibacterium acnes-Based Vaccines Exert Protective Immunity and Attenuate the IL-8 Production in Human Sebocytes: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris[Text] / T. Nakatsuji, Y.T. Liu, C.P. Huang, C.C. Zoubouis, R.L. Gallo, C.M. Huang. // *J. Invest. Dermatol*. – 2008. – Vol. 128. – P. 2451-2457

25. Pawini H. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments [Text] / H. Pawini, C. Beylot, M. Chivot, M. Faure, F. Poli, J. Revuz, B. Dréno // *Eur. J. Dermatol*. – 2004. – Vol. 14. – P. 4-12.

26. Percival S.L., Emanuel C., Cutting K.F., Williams D.W. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection [Text] / S.L. Percival, C.Emanuel, K.F. Cutting, D.W. Williams // *Int Wound J*. –2012. – Vol. 9(1). – P. 14-32.

27. Purvis D. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students [Text] / D. Purvis, E. Robinson, S. Merry, P. Watson // *J Pediatr Child Health*. – 2006. – Vol. 42 (12). – P. 793-6.

28. Wilcox H.E. Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD4+ T-cell responses to Propionibacterium acnes [Text] / M.D. Farrar, W.J. Cunliffe et al. // *Br. J. Dermatol*. – 2007. – Vol. 156 (3). – P. 460-465.

and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of Propionibacteria acnes in young postpubertal men. *Acta Derm Venereol*. 68 (1), 21-6.

20. Koseoglu, H., Aslan, G., Esen, N., et al. (2006) Ultrastructural stages of biofilm development of Escherichia coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation. *Urology*, 68(5), 942.

21. Leeming, J., Holland, K., Cunliffe, W.J. (1985) The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol*. 20, 11-16.

22. Leeming, J., Holland, K., Cunliffe, W.J. (1988) The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 118 (2), 203.

23. Nagy, I., Pivarcsi, A., Kis, K. et al. (2006) Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes. Infect*. 8 (8), 2195-2205.

24. Nakatsuji, T., Liu, Y.T., Huang, C.P., Zoubouis, C.C., Gallo, R.L., Huang, C.M. (2008) Antibodies Elicited by Inactivated Propionibacterium acnes-Based Vaccines Exert Protective Immunity and Attenuate the IL-8 Production in Human Sebocytes: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris. *J. Invest. Dermatol*. 128, 2451-2457.

25. Pawini, H., Beylot, C., Chivot, M., Faure, M., Poli, F., Revuz, J., Dréno, B. (2004) Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur. J. Dermatol*. 14, 4-12.

26. Percival, S.L., Emanuel, C., Cutting, K.F., Williams, D.W. (2012) Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J*. 9 (1), 14-32.

27. Purvis, D., Robinson, E., Merry, S., Watson, P. (2006) Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health*. 42 (12),793-796.

28. Wilcox, H.E., Farrar, M.D., Cunliffe, W.J. et al. (2007) Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD4+ T-cell responses to Propionibacterium acnes. *Br. J. Dermatol*. 156 (3), 460-465.

**АКНЕ: ДИНАМІКА
ЗМІН МІКРОБІОЦЕНОЗУ
В ПРОЦЕСІ САНОГЕНЕЗУ
В ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ
ОТРИМУВАЛИ СИСТЕМНІ
РЕТИНОЇДИ**

**¹Кутасевич Я.Ф.,
¹Джораєва С.К.,
^{1,2}Бронова І.М.**

¹ДУ „Інститут дерматології
та венерології НАМН України”

²Харківська медична академія
післядипломної освіти

Резюме. У статті наведено досвід лікування 19 пацієнтів з акне середнього та тяжкого ступеня тяжкості. Згідно дизайну дослідження - пацієнти отримували патогенетичне лікування у вигляді системних ретиноїдів в монотерапії. До лікування, в процесі і після терапії досліджувався мікробний пейзаж ураженої шкіри. На підставі проведених досліджень було відзначено, що клінічна картина загострення і надалі прогресуючого поліпшення клінічних проявів акне мала відображення в динаміці мікробіоценозу.

Ключові слова: системні ретиноїди, акне тяжкого ступеню, динаміка мікробіоценозу.

**ACNE: DYNAMICS OF
MICROBIOCENOSIS
CHANGES IN THE PROCESS
OF SANOGENESIS FOR
PATIENTS ADMINISTERED
WITH SYSTEMIC
RETINOIDS**

**Kutasevich Y.F.¹,
Dzhoraeva S.K.¹,
Bronova I.M.^{1,2}**

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

²Kharkiv Medical Academy
of Post-Graduate Education

Abstract. The article describes treatment regimen of 19 patients, suffering from moderate-to-severe forms of acne. As per clinical trial the patients were receiving pathogenetic treatment in the form of systemic retinoids in monotherapy. Prior to, in the process and after the treatment, microflora of the affected skin was surveyed. As shown by the study performed, the clinical presentation of exacerbation and subsequent progressing improvement of clinical aspects of acne was reflected in the dynamics of microbiocenosis.

Key words: systemic retinoids, severe forms of acne, dynamics of microbiocenosis.

Об авторах:

Кутасевич Янина Францевна – доктор мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Джораева Светлана Карьягдыевна – кандидат мед. наук, заведующая лабораторией микробиологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Бронова Ирина Михайловна – ассистент кафедры дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа Харьковской медицинской академии последипломного образования, врач дерматовенеролог ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

ДОСЛІДЖЕННЯ БІЛКІВ P16, P19, P21, P53 У ШКІРІ ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ В ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ПРЕПАРАТУ

Ю.О. Герасименко

Харківська клінічна лікарня № 2 на ЗТ філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»

Резюме. Псоріаз являє собою складні порушення, які включають різноманітні фактори. В основі формування псоріатичної бляшки лежить прискорена проліферація кератиноцитів, що приводить до порушення клітинної кінетики в шарі епідермісу, порушенню їх диференціювання. Диференціювання епідермісу - складний комплексний і високо регульований біохімічний процес, що характеризується морфологічними змінами у всіх структурних компонентах епітеліоцитів. Мета дослідження - встановлення рівня експресії білків p16, p19, p21, p53 для вивчення характеристики гіперпроліферативних процесів у шкірі хворих на псоріаз й оцінка патогенетичних механізмів сучасної терапії. У дослідження було включено 100 хворих на псоріаз у різних стадіях і формах перебігу хвороби. Для вивчення цитологічних характеристик гіперпроліферативних процесів на рівні інгібіторів клітинного циклу в шкірі у хворих зі стаціонарною й прогресуючою стадією псоріазу до і після лікування була проведена біопсія шкіри псоріатичних бляшок. На підставі цих досліджень була проведена оцінка патогенетичних механізмів при псоріазі на рівні інгібіторів клітинного циклу, оцінена експресія білків p16, p19, p21, p53 у шкірі хворих псоріазом до і після лікування. Обґрунтовано введення в стандартні схеми лікування імуномодуючого препарату «Глутоксим», що нормалізує метаболічні процеси в клітинах, прискорює зворотний розвиток псоріазу й скорочує строк перебування пацієнтів у стаціонарі.

Ключові слова: білки p16, p19, p21, p53, псоріаз, апоптоз, «Глутоксим»;

ВСТУП

Псоріаз являє собою складні порушення, які включають різноманітні фактори. Мультифакторний підхід, необхідний для того, щоб об'єднати різні аспекти псоріазу у оптимальну модель, яка відповідає теоре-

тичним і клінічним параметрам хвороби. В основі формування псоріатичної бляшки міститься гіперпроліферація кератиноцитів, яка приводить до порушення клітинної кінетики в шарі епідермісу, порушенню їх диференціації [2, 5]. Диференціювання епідермісу - складний комплексний і високо

регульований біохімічний процес, що характеризується морфологічними змінами у всіх структурних компонентах епітеліоцитів [11]. В епідермальних клітинах кератини становлять більше 30% клітинного білка, а в роговому шарі цей показник досягає 85%. Кератини входять у групу білків проміжних тонофіламентів і не є білками одного виду, а представлені цілим сімейством. У цей час виділено двадцять різних кератинів. Особливий інтерес представляють кератини 6 й 16, у нормі вони експресуються в клітинах супрабазального епітелію долонь і підшов. Встановлено, що поява експресії кератину 16 у клітинах базального шару епідермісу інших ділянок тіла веде до гіперпроліферації й порушенню кератинізації, наявність кератину 16 також характерна для епідермісу при загоєнні ран. У зв'язку із цим цілком обґрунтовано припущення, що при псоріазі можна чекати появи продукції кератинів 6,16,18 [5,6,11]. За даними закордонної літератури, проліферативна активність і диференціювання клітин епідермісу при псоріазі з використанням моноклональних антитіл в останні роки вивчається переважно на клітинних лініях, наприклад HaCaT. Вивченню онкомаркерів при псоріазі присвячена невелика кількість робіт [5, 6, 11]. Визначалися онкомаркери bcl-2, ki 67, p21, p53. У прогресуючій стадії псоріазу виявлена висока експресія ki-67, bcl-2, а також низький рівень p21 і p53. Збільшення мітки p53 у біоптатах, отриманих у хворих у стаціонарній стадії псоріазу, може побічно свідчити про прискорення темпів апоптозу при достовірному зменшенні проліферації кератиноцитів у стаціонарну стадію. Загальноприйнятої є точка зору про те, що процеси клітинного відновлення відіграють провідну роль у морфогенезі псоріатичної бляшки [7, 11].

Достовірне збільшення експресії p53 в епідермісі в стаціонарній стадії побічно свідчить про посилення процесів апоптозу в шарі епідермісу [10, 11]. Поява експресії p21 і p53 в супрабазальних відділах епідермісу дає підставу говорити про ранній початок зроговіння клітинних мембран, які в результаті не можуть

формувати нормальний роговий шар й, імовірно, можуть сприяти розвитку паракератозу [5]. Псоріаз, незважаючи на появу в останні роки великої кількості робіт, присвячених, як вивченню його патогенезу, так і розробці нових методів лікування, до цих пір залишається важливою проблемою дерматології.

Одним з перспективних препаратів, на нашу думку, є препарат «Глутоксим». «Глутоксим» представляє новий клас лікарських речовин – тиопетинів, має унікальні біологічні ефекти завдяки впливу яких, діє на внутрішньоклітинному рівні тиолового обміну, і відіграє важливу роль у регуляції метаболічних процесів у клітинах і тканинах. Під впливом препарату «Глутоксим» відбувається стимуляція проліферації й диференціювання нормальних клітин й активація процесів генетично запрограмованої клітинної загибелі (апоптоз) трансформованих клітин. Дія препарату реалізується через депресію редокс-потенціалу в трансформованих клітинах. Показано, що депресія редокс-потенціалу може викликати апоптоз, як за рахунок збільшення періоду напівжиття білка p53, так і за допомогою впливу на каскад фосфопротеїнкіназ Ras-сигнального шляху. Таким чином, препарат «Глутоксим» впливає на клітинний імунітет, нормалізує метаболізм клітини й володіє цитопротекторною дією. Саме із цих причин він привернув нашу увагу при вивченні результатів терапії хворих на псоріаз. Позитивний ефект полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на псоріаз, обумовлений тим, що додатково підвищує реактивність організму [1, 4, 8].

Мета дослідження - встановлення рівня експресії білків p16, p19, p21, p53 для вивчення характеристики гіперпроліферативних процесів у шкірі хворих на псоріаз й оцінка патогенетичних механізмів сучасної терапії.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

У дослідження було включено 130 хворих на псоріаз. Основну групу склали 100 пацієнтів: у 53 хворих була стаціонарна

стадія псоріазу, у 47 - прогресуюча стадія захворювання. У контрольній групі були пацієнти з такими ж діагнозами. Клінічна картина важкості захворювання оцінювалася по індексу площі й важкості перебігу псоріатичного процесу (PASI), що у середньому коливався від 15,2 до 20,1 одиниць. У хворих на псоріаз основної та контрольної груп було проведено гістологічне дослідження шкіри до й після комплексного лікування. Біопсія проводилася під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну. Матеріал фіксувався в забуферном 10 % водяному розчині нейтрального формаліну й рідині Карнуа, піддавався целоїдин-парафіновій проводці. Готувалися серійні зрізи товщиною 5-6мк. У всіх спостереженнях використовувалося фарбування гематоксиліном + еозином, по ван-Гізону.

При морфологічному дослідженні підраховували об'ємну щільність інфільтрату на 1 мм² й оцінювали ступінь акантозу на

підставі візуально-аналогової шкали. Візуально-аналогова шкала: 1-ий - слабкий ступінь акантозу. Розцінювався, як незначне стовщення епідермісу, акантолітичні тяжі поширювалися вглиб дерми протягом до 2/3 поля зору (збільшення 210, сумарна площа зору 0,4 мм²). 2-ий - помірний ступінь акантозу характеризується подовженням акантолітичних тяжів і поширенням їх у дерму; але до краю поля зору при вищевказаному збільшенні; 3-ій - виражений ступінь акантозу, (рис. 1). Проявляється збільшенням кількості й поширенням акантолітичних тяжів за поле зору й крайнім стоншенням надсосочкових шарів епідермісу.

Для вивчення імуногістохімічних характеристик гіперпроліферативних процесів на рівні інгібіторів клітинного циклу в шкірі у хворих зі стаціонарною й прогресуючою стадією псоріазу до й після лікування була проведена біопсія псоріатичних бляшок на шкірі.



Рис.1. Хворий А., 26 років. Виражений акантоз. Акантолітичні тяжі зливаються між собою. Фарбування - гематоксилін - еозином x 200

Імуногістохімічне дослідження проводилося на парафінових зрізах товщиною 5 мкм, які депарафінували за стандартною методикою. Зрізи інкубували з моноклональними антитілами p-53 Protein DO-7, Cyclin Dependent Kinase Inhibitor (p19

ink4d), p16 Protein ("Novocastra", UK (United Kingdom of Great Britain), p21(клон 2G12) (BDPharMingen). Для імуноного фарбування використали авідин-біотиновий пероксидазний метод (АВС-метод) (Novostain Universal Quik Kit (ncl-RTu-Qu),UK). У всіх випадках

проводили дофарбовування ядер гематоксиліном. До лікування у хворих PASI при стаціонарній стадії псоріазу в середньому рівнявся 10,2, а при прогресуючій стадії псоріазу PASI у середньому рівнявся 18,3. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів шкіри були проведені в пацієнтів до й після лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При гістологічному дослідженні псоріатичних елементів до лікування відмічається виражений у різному ступені гіперкератоз, осередковий паракератоз, з відсутністю зернистого шару під ним, акантоз, папіломатоз. Подекуди у роговому шарі епідермісу зустрічались мікроабсцеси Мунро. При псоріазі найбільш виражені гістоморфологічні й метаболічні зміни, які відбуваються в сполучній тканині сосочкового шару й

верхньої третини сітчастого шару дерми, у якій визначаються різкий набряк, пухкість, розволокнення, осередкова фрагментація, лізіс колагенових волокон, мукоїдне й фібриноїдне набрякання, некроз і склероз. В 20 пацієнтів до лікування імуногістохімічно була визначена висока експресія білків p16, p19, p21, p53. У хворих на псоріаз у стаціонарній стадії експресія білків була трохи нижче, ніж при прогресуючій стадії (рис.2, 3). Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що при псоріазі збільшується експресія інгібіторів клітинного циклу, що було враховано при проведенні комплексної терапії пацієнтам основної групи. Пацієнти групи контролю (30 хворих) одержували стандартну терапію, що включає внутрим'язові ін'єкції 10-процентного розчину глюконату кальцію, антигістамінні препарати, вітаміни В6, В12 внутрим'язово через день № 20, зовнішньо – 2 % саліцилову мазь на шкіру.

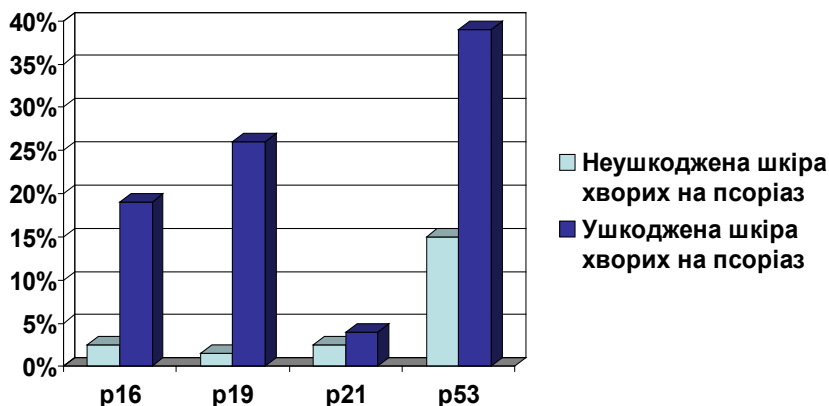


Рис. 2. Прогресуюча стадія псоріазу. Експресія білків p16, p19, p21, p53 до лікування

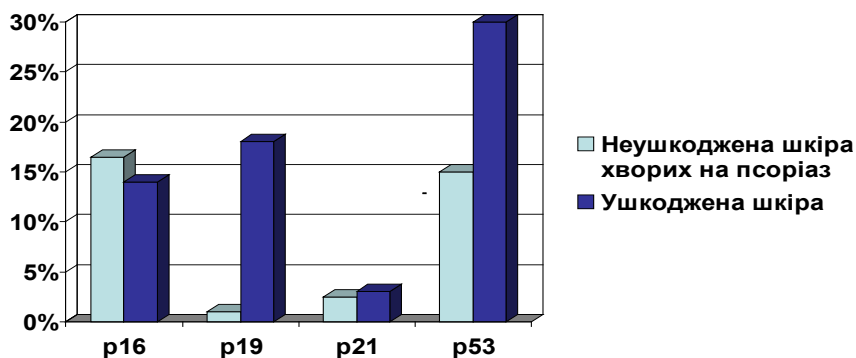


Рис. 3. Стаціонарна стадія псоріазу. Експресія білків p16, p19, p21, p53 до лікування

Основна група пацієнтів (100 хворих) на тлі стандартної терапії (див. вище) одержувала препарат «Глутоксим» у вигляді внутрим'язових ін'єкцій 1 % розчину по 1 мл № 10.

Оцінка темпів зворотнього розвитку захворювання проводилась за наступними показниками: інфільтрація, еритема, набряклість, лущення, сверблячка, екскоріації. У всіх пацієнтів основної групи на тлі лікування значно зменшилась сверблячка, у хворих відзначалось зниження еритеми й інфільтрації шкіри у вогнищах поразки вже на п'ятий день терапії, а на п'ятнадцятий день комплексної терапії інфільтрація й еритема майже повністю регресували. По закінченні терапії у вогнищах залишалась вторинна пігментація. Індекс площі й ваги перебігу псоріатичного процесу (PASI) після лікування у хворих на псоріаз у стаціонарній стадії становив 2,1, а при прогресуючій PASI рівнявся 4,5. При гістологічному дослідженні спостерігався переважно слабо виражений роговий шар, місцями з помірним гіперкератозом, ділянки паракератозу й мікроабсцеси Мунро не визначались. Зернистий шар був безперервним

і складався з одного-двох рядів горизонтально розташованих клітин з більшою кількістю кератогіаліну в цитоплазмі. Міжсосочкові ділянки мальпігієву шару були представлені 8-12 рядами клітин, надсосочкові ділянки - 5-6 рядами. Шипоподібний шар був значно тонше, у порівнянні із препаратами до лікування. Він складався з 5-10 рядів клітин з базофільною цитоплазмою, у якій місцями визначалась еозінофільна зернистість і вакуолізація (1-2 ступінь акантозу). Базальний шар епідермісу складався з одного ряду циліндричних клітин, серед яких зустрічались меланоцити. Базальна мембрана епідермо-дермального з'єднання після лікування безперервна, рівномірної товщини. Повністю зникли або значно зменшились явища набряку, пухкості й розволокнення стінок дрібних судин і базальних мембран капілярів сосочкового шару.

Імуногістохімічні показники хворих на псоріаз після лікування: у стаціонарній стадії у хворих на псоріаз експресія білків p16, p19, p21, p53 повільно знижувалась з 27-33 % до 12 %, що свідчить про зміну темпів апоптозу в шкірі у хворих стаціонарною стадією псоріазу (рис 4).

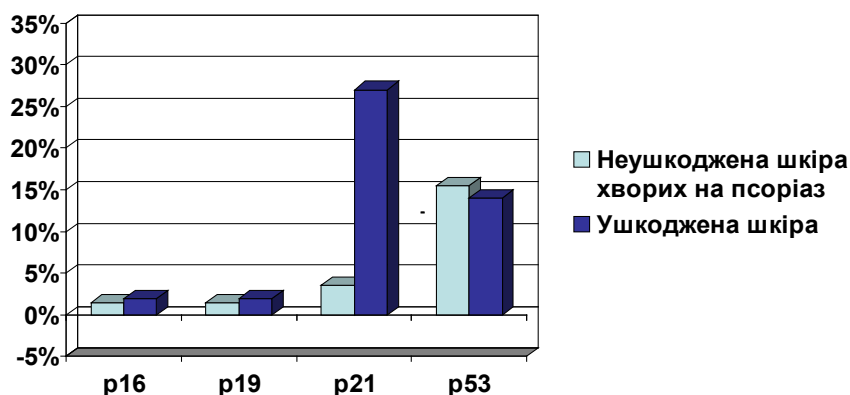


Рис. 4 Стаціонарна стадія псоріазу. Експресія білків p16, p19, p21, p53 після лікування

У прогресуючій стадії псоріазу імуногістохімічно визначалась слабка й помірна експресія білків p16, p19, p21, p53 від 3 % до 28 % у клітинах базального й шипоподібного шару (рис.5). Ці показники говорять о прискоренні процесів проліферації клітин (акантоз, паракератоз, гіпер-

кератоз), а збільшення вмісту клітин, що діляться, підтверджує зниження темпів апоптозу. У регресуючій стадії після проведеного лікування із застосуванням препарату «Глутоксим» спостерігалось зменшення акантозу, гіпо- і гіперкератозу (1-2 стадії). Відзначалась дуже слабка ек-

пресія білка p16, p21, та помірна p19 (до 32 %), і зниження експресії білка p53, що свідчить про посилення апоптичної активності кератиноцитів і зниження проліферативної активності в епідермісі. Перебування

в стаціонарі контрольної групи пацієнтів склало ($25 \pm 0,2$) ліжко-днів, а перебування основної групи пацієнтів, у курс лікування яких був включений препарат «Глутоксим», склало ($20 \pm 0,2$) ліжко-днів.

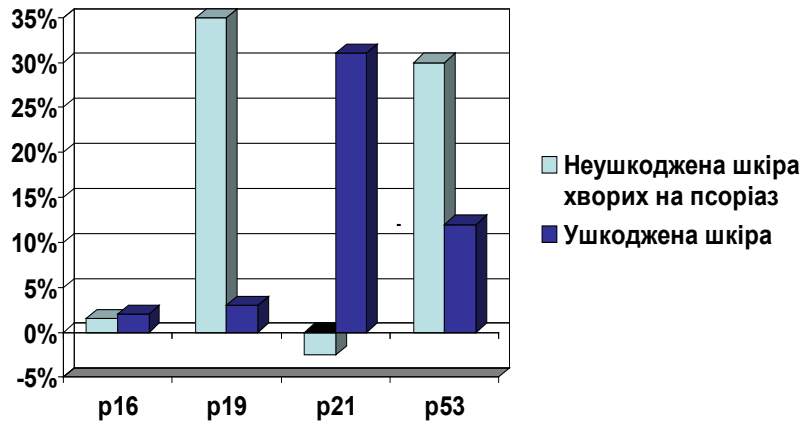


Рис. 5. Прогресуюча стадія псоріазу. Експресія білків p16, p19, p21, p53 після лікування

ВИСНОВКИ

Таким чином, у хворих на псоріаз після проведеного комплексного лікування препаратом «Глутоксим» відмічалась відсутність експресії в шипоподібному і базальному шарі білків p16 і p19, а експресія p21 і p53 була слабкою (2-3 %), що свідчить про підвищення апоптичної активності клітин епідермісу й зниженні проліферації. При гістологічному дослідженні спостерігався переважно слабо виражений роговий шар, місцями з помірним гіперкератозом, позитивна динаміка в стані інших шарів епідермісу та мікроциркуляторного русла дерми; прискорення регресу псоріатичних висипань, а також скорочення тривалості перебування хворих у стаціонарі.

Ефективність запропонованої методики комплексної терапії була доведена при порів-

нянні з результатами традиційного лікування пацієнтів. Необхідність і позитивний ефект запропонованої методики раціональної диспансеризації й реабілітації хворих після лікування була підтверджена віддаленими результатами. Запропонована терапія псоріазу з використанням препарату «Глутоксим» продемонструвала досить високу терапевтичну ефективність: значне клінічне поліпшення й помірне клінічне поліпшення, досягнуте в середньому у 85 % хворих основної групи. При порівнянні результатів лікування запропонованою методикою із групою базової терапії, отримані дані про значне зниження частоти рецидивів, збільшення відсотка повноцінних ремісій. Комплексна терапія із застосуванням препарату «Глутоксим» привела до подовження періоду ремісії на 5,4 місяців і скороченню кількості рецидивів в 1,6 рази.

ЛИТЕРАТУРА

1. Димант Л. Е. Терапия больных псориазом с учетом иммуноморфологических маркеров воспаления и пролиферативной активности кератиноцитов кожи : автореф. дис. канд. мед. наук: спец.14.01.20«Кожные и венерические болезни» [Текст] / Л. Е. Димант. – М., 2001. – 16 с.
2. Довжанский С. И. Псориаз или псориатическая болезнь [Текст] / С. И. Довжанский, С. Р. Утц // В 2 ч. Саратов. – 1992. – 260 с.
3. Короткий Н. Г. Первый опыт применения анти-ФНО- α (ремикеид) при лечении тяжелопротекающего псориаза [Текст] / Н. Г. Короткий // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – №4. – С.36-36.
4. Короткий Н. Г. Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом [Текст] / Н. Г. Короткий, В. Ю. Уджуху, А. Э. Абдуллаева и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 1. – С. 14-16.
5. Маркушева Л.И. Ядерные белки крови в иммунопатогенезе псориаза [Текст] / Л. И. Маркушева, М. И. Савина, А. И. Полетаев // Иммунология. – 1995. – № 1. – С.39-41.
6. Мошкалов А. В. Особенности экспрессии онкогенов и антионкогенов в коже больных дерматозами: Автореф. дис.канд.мед. наук: спец.14.01.20 «кожные и венерические болезни» [Текст] / А. В. Мошкалов. – Санкт-Петербург, 1995. – 16 с.
7. Мордовцев В. Н. Псориаз [Текст] / В. Н. Мордовцев, Г. В. Мушкет, В. И. Альбанова // Кишинёв: ШТИИИЦА, 1991. – 186 с.
8. Эффективность глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза [Текст] / А. И. Новиков, А. В. Кононов, В. А. Охлопков, О. В. Правдина, Г. Д. Братухина, А. А. Чермошентцев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С.38-41.
9. Barna M. Effect of calcitriol on the production of T-cell-derived cytokines in psoriasis [Text] / M. Barna, J. D. Bos, M. L. Kapsenberg, F. G. Snijdwint // Br J Dermatol. – 1997. – 136. №4. – P. 536-541.

REFERENCES

1. Dimant, L. Ye. (2001). Terapiya bolnykh psoriazom s uchetom immunomorfologicheskikh markerov vospaleniya i proliferativnoy aktivnosti keratinotsitov kozhi [Therapy patients with psoriasis taking into account inflammation markers immunomorphology and proliferative activity of keratinocytes of skin]. Extended abstract of candidate's thesis. Moscow, 16 p.
2. Dovzhanskiy, S. I., Utts, S. R. (1992). Psoriaz ili psoriaticheskaya bolezn [Psoriasis or psoriatic diseases]. (Vol 1-2). Saratov.
3. Korotkiy, N. G. (2002). Pervyy opyt primeneniya anti-FNO- α (remikejd) pri lechenii tyazheloprotekayushchego psoriaza [First experience of Anti-TNF- α (remikejd) in the treatment of psoriasis]. Vestnik dermatologii i venerologii- *Journal of Dermatology and Venereology*, 4. 36-36.
4. Korotkiy, N. G., Udzhukhu, V. Yu., Abdullaeva, A. E. (2001). Kompleksnaya immunomoduliruyushchaya terapiya bolnykh psoriazom [Integrated immunomodulatory therapy of patients with psoriasis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney-Russian journal of skin and venereal diseases*, 1. 14-16.
5. Markusheva, L.I., Savina, M. I., Poletaev, A. I. (1995). Yadernye belki krovi v immunopatogeneze psoriaza [Nuclear proteins of blood in the immunopathogenesis of psoriasis]. *Immunologiya-Immunology*, 1, 39-41. Moscow.
6. Moshkalov, A. V. (1995). Osobennosti ekspressii onkogenov i antionkogenov v kozhe bolnykh dermatozami [Features of the expression of oncogenes and anti-oncogenes in the skin of patients with dermatoses]. Extended abstract of candidate's thesis. Sankt-Peterburg.
7. Mordovtsev, V. N., Mushket, G. V., Albanova, V. I. (1991). Psoriaz [Psoriasis]. Kishinev.
8. Novikov, A. I., Bratukhina, G. D., Chermoshentsev, A. A. , Kononov, A. V., Okhlopkov, V. A., Pravdina, O. V. (2003). Effektivnost glutoksima v kompleksnoy terapii bolnykh kaplevidnoy formoy psoriaza [Efficacy of glutoxsim in the treatment of patients with psoriasis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh*

10. Batinac T. P53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases [Text] / T. Batinac, G. Zamolo, N. Jonjic, F. Gruber, M. Petroveckii // *Tumori*. – 2004. – Vol.90, № 1. – P. 120-127.

11. Bos J. D. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations [Text] / J. D. Bos, M. A. De Rie // *Immunol Today*. – 1999. – № 1. – P. 40-45.

12. Gottlieb A. B. Treatment of psoriasis [Text] / A. B. Gottlieb, G. D. Weinstein // *N Engl J Med*. – 1995. – V.322. – P. 581-588.

13. McMenamin M. E. Extent of apoptosis in ovarian serous carcinoma: relation to mitotic and proliferation indices, p53 expression and survival [Text] / M. E. McMenamin, A. O'Neil, E. Gaffhey // *J. Clin. Ptho*. – 1997. – V. 50. – P. 242-246.

bolezney-Russian journal of skin and venereal diseases, 1. 38-41.

9. Barna, M., Bos, J. D., Kapsenberg, M. L., Snijdwint, F. G. (1997). Effect of calcitriol on the production of T-cell-derived cytokines in psoriasis. *Br J Dermatol*, 136:4: 536-541.

10. Batinac, T., Zamolo, G., Jonjic, N., Gruber, F., Petroveckii, M. (2004). P53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori*. Vol.90(1), 120-127.

11. Bos, J. D., De Rie, M. A. (1999). The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today*, 1: 40-45.

12. Gottlieb, A. B., Weinstein, G. D. (1995). Treatment of psoriasis. *N Engl J Med*, 322:581-588.

13. McMenamin, M. E. O'Neil, A., Gaffhey, E. (1997). Extent of apoptosis in ovarian serous carcinoma: relation to mitotic and proliferation indices, p53 expression and survival. *J. Clin. Ptho*, v. 50, 242-246.

**ИССЛЕДОВАНИЕ
БЕЛКОВ P16, P19, P21,
P53 В КОЖЕ БОЛЬНЫХ
ПСОРИАЗОМ В ДИНАМИКЕ
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
С ПРИМЕНЕНИЕМ
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО
ПРЕПАРАТА**

Герасименко Ю.О.

Харьковская клиническая больница № 2
на ЗТ филиала «ЦОЗ»
ПАТ «Укрзалізниця»

Резюме. Псориаз представляет собой сложные нарушения, которые включают разнообразные факторы. В основе формирования псориатической бляшки лежит ускоренная пролиферация кератиноцита, которая приводит к нарушению клеточной кинетики в слое эпидермиса, нарушению их дифференцировки. Диффе-

**THE STUDY OF PROTEINS
P16, P19, P21, P53 IN
THE SKIN OF PATIENTS
WITH PSORIASIS IN THE
DYNAMICS OF COMPLEX
TREATMENT USING THE
IMMUNOMODULATORY
DRUGS**

Herasimenko J.O.

Kharkov Hospital №2
of ZT Filial «RCS»
PK «Ukrzaliznytsia»

Abstract. Psoriasis presents complicated violations by itself which include various factors. At the heart of psoriatic plaque formation a rapid proliferation of keratinocides lies, which leads to the violation in cellular kinetics of epidermal layer and to the violation in their differentiation. Differentiation of epidermis is a complicated complex and high

ренцировка эпидермиса – сложный комплексный высокорегулируемый биохимический процесс, который характеризуется морфологическими изменениями во всех структурных компонентах эпителиоцитов. Цель исследования - установить уровень экспрессии белков p16, p19, p21, p53 для изучения характеристики гиперпролиферативных процессов в коже больных псориазом и оценить патогенетические механизмы современной терапии. В исследование было включено 100 больных псориазом в разных стадиях и формах течения болезни. Для изучения цитологических характеристик гиперпролиферативных процессов на уровне ингибиторов клеточного цикла в коже у больных со стационарной и прогрессирующей стадией псориаза до и после лечения была проведена биопсия кожи псориазных бляшек. На основании этих исследований была проведена оценка патогенетических механизмов при псориазе на уровне ингибиторов клеточного цикла, оценена экспрессия белков p16, p19, p21, p53 в коже больных псориазом до и после лечения. Обосновано введение в стандартные схемы лечения иммуномодулирующего препарата «Глутоксим», который нормализует метаболические процессы в клетках, ускоряет обратное развитие псориаза и сокращает срок пребывания пациентов в стационаре.

Ключевые слова: белки p16, p19, p21, p53, псориаз, апоптоз, «Глутоксим».

Про автора:

Герасименко Юлія Олександрівна – кандидат медичних наук, лікар дерматовенеролог, завідувач відділенням профілактики та медичних оглядів ХКЛ №2 на ЗТ філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця».

regulable biochemical process characterized by morphologic changes in all structural components of epitheliocytes. The purpose of the study - to establish the level expression of protein p16, p19, p21, p53 to study the characteristics of the hyperproliferative processes in the skin of patients with psoriasis and evaluation pathogenic mechanisms of modern therapy. Research includes 100 patients with various forms and stages of psoriasis. For the purposes of study of cytologic characteristic of hyperproliferative processes at the inhibitors of cellular cycle level in skin of diseased patients with psoriasis at steady state and progressive state a biopsy of the plaque skin was performed. On the basis of this research evaluation of pathogenic mechanisms during psoriasis at the inhibitors of cellular cycle level was realized, proteins (p16, p19, p21, p53) expression in psoriatic patient's skin before and after therapy was evaluated. The administration of "Glutoxim" – in standard schemes of treatment was grounded, that medicine normalizes metabolic processes in cells, accelerates reverse evolution of psoriasis and reduces terms of hospital treatment.

Key words: proteins p16, p19, p21, p53, psoriasis, apoptosis, "Glutoxim".

ВПЛИВ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ФАКТОРІВ ТА КОМОРБІДНОСТІ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ОНІХОМІКОЗ

І.Є. Кізіна

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме. Проведено дослідження якості життя у 49 пацієнтів з оніхомікозами. Метою дослідження було оцінити вплив клініко-демографічних факторів та коморбідності на показники якості життя. У ході дослідження були використані шкала оцінки дискомфорту, методика «Шкала станів», госпітальна шкала тривоги та депресії, дерматологічний індекс якості життя, опитувальник ВООЗ для оцінки якості життя. Встановлено, що оніхомікози можуть суттєво знижувати якість життя пацієнтів. Наявність хронічного захворювання, стать (жіноча), тривалість існування грибкового ураження, наявність тривожних розладів є предикторами негативної динаміки якості життя у цих хворих. Зростання величини індексу КІОТОС асоціюється із зниженням якості життя. Це пов'язано із негативним сприйняттям хворими більш вираженого ураження за локалізацією, площею та наявністю косметичного дефекту.

Ключові слова: оніхомікоз, якість життя, коморбідність, клініко-демографічні фактори.

ВСТУП

Оніхомікоз є найбільш поширеним захворюванням нігтьового ложа, матриксу та/або нігтьової пластини, яке істотно знижує якість життя, завдаючи хворим чималого фізичного та морального дискомфорту [10]. За даними ряду досліджень поширеність оніхомікозу в загальній популяції складає 3-8 %. І хоча це захворювання не становить загрозу для життя, проте воно не повинно сприйматися як суто косметична проблема. Захворювання, як правило, має значну тривалість, викликає больові відчуття та значні проблеми з носіння взуття у частини хворих [7]. Крім того, оніхомікоз може бути резервуаром патогенних мікроорганізмів, з яких

грибкова інфекція поширюється на інші ділянки шкіри, в рідких випадках – навіть у кров із розвитком сепсису та летальним наслідком [9].

Оніхомікоз призводить до деструкції нігтів, часто спотворюючи їх, викликаючи больові відчуття різної сили, що, в свою чергу, призводить до виникнення психологічних, косметичних та функціональних проблем [1, 5]. Через хронічний перебіг, наявністю косметичного дефекту, проблеми з досягненням повного клінічного та мікологічного одужання оніхомікоз впливає на якість життя пацієнтів цієї категорії. Значне зниження якості життя мають близько 75 % респондентів [3]. Близько 70 % хворих із оніхомікозом вважають наявність захворювання

нігтів помірної проблемою для себе. Суттєво, що хворі з оніхомікозом мають значно нижчі оцінки загального сприйняття здоров'я, болю, психічного здоров'я, соціального функціонування в із здоровими особами контрольної групи. При оцінці дерматологічного індексу якості життя (The Dermatology Life Quality Index – DLQI) тільки 14 % пацієнтів з оніхомікозом мали нормальну якість життя, тоді як 29,9% мали незначне порушення якості життя, а 39,4 % та 16,7 % – помірно та сильно знижений рівень якості життя відповідно [6].

Пацієнти з оніхомікозом часто відзначають наявність збентеження, зниження самооцінки, зменшення соціальної активності [10]. Так, погіршення якості життя в соціальній та емоційній сферах було найбільш чітко вираженим у жінок та у пацієнтів з більш високим соціальним статусом. Хворі на оніхомікоз мають погіршення усіх показників якості життя, включаючи фізичне, психічне і соціальне функціонування. З'ясовано, що наявність цього захворювання може знижувати ділові та соціальні контакти, порушувати звичний ритм життя.

Наявність болю може призвести до проблем із носінням взуття, і, навіть, порушення здатності виконувати роботу [8]. Таким чином, оніхомікоз – це набагато більше, ніж косметична проблема. Це захворювання потребує пильної уваги через досить істотне зниження якості життя, що в свою чергу вимагає визначення та корекції факторів, які асоціюються з негативною динамікою останньої.

Мета роботи – оцінити вплив клініко-демографічних особливостей та коморбідності на показники якості життя хворих на оніхомікоз.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежені 49 хворих хворих із грибковими ураженнями нігтів кистей та стоп, з них: 20 (40,8 %) чоловіків та 29 (59,2 %) жінок середнім віком (51,1±16,15) років (від 19 до 74 років) та тривалістю захворю-

вання від 2 місяців до 35 років (в середньому – (2,8±4,9) роки). Дослідження проводилося після підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у даному дослідженні.

Критеріями включення у дослідження були: 1) вік від 18 років; 2) клінічні ознаки оніхомікозу (зміна кольору, прозорості та структури нігтів); 3) Верифікований діагноз оніхомікозу мікроскопічно та/або за допомогою ПЛР-діагностики; 4) інформована згода хворих на участь у дослідженні.

Обстеження та лікування хворих проводили відповідно до «Протоколу надання медичної допомоги хворим на дерматофітії нігтів» (наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання»).

Усім пацієнтам проведено клінічне обстеження, котре включало аналіз скарги, даних анамнезу захворювання (вивчали фактори ризику розвитку оніхомікозу), об'єктивне обстеження шкіри та нігтів (вимір довжини нігтьової пластинки від проксимального нігтьового валика до дистального кінця, мокнуття, гіперемія, лущення, сухість шкіри, тріщини, мікроскопія нігтьових пластинок). Тяжкість ураження визначали за допомогою індексу для клінічної оцінки оніхомікозів КІОТОС (клінічний індекс оцінки тяжкості оніхомікозів Сергеева) [4].

Оцінка коморбідності ґрунтувалась на результатах детального опитування пацієнтів про супутні захворювання та порушення, анамнестичних відомостях та даних об'єктивного огляду.

Стан емоційної сфери оцінювали за допомогою наступних методів: шкали оцінки дискомфорту, методики «Шкала станів» А.Б. Леоновой, госпітальної шкали оцінки тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). Для оцінки ступеня вірогідного негативного впливу оніхомікозу на різні аспекти життя пацієнта використовували «Дерматологічний індекс якості життя» (The Dermatology Life Quality Index – DLQI).

Короткий опитувальник ВООЗ для оцінки якості життя (The World Health Organization

Quality of Life – WHOQOL-BREF), який використано для оцінки якості життя, включав 26 питань. Ці питання стосуються сприйняття індивідом різних аспектів свого життя та відображають 4 сфери якості життя: фізичні функції, психологічні функції, соціальні відносини та навколишнє середовище, а також безпосередньо вимірюється сприйняття респондентом своєї якості життя та здоров'я в цілому [11]. Протокол WHOQOL-BREF забезпечує кількісне визначення якості життя за зазначеними шкалами: чим вищими є значення показника, тим кращою є оцінка за обраною шкалою.

Для верифікації наявності оніхомікозу хворим проводили мікологічне дослідження, котре передбачало пряму мікроскопію патологічного матеріалу (шматочки з фрагментів нігтів).

В якості молекулярно-генетичного методу всім хворим, включеним у дослідження, виконували ПЛР за стандартною методикою. Молекулярно-генетичні дослідження проводилися на базі лабораторії імунології, патоморфології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS 20 (©SPSS Inc.). Кількісні параметри представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення). Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл за допомогою тестів Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка) застосовували двобічний t-критерій Стьюдента, при розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна – Уїтні. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95 %-й рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед досліджуваних хворих у 13 (26,5 %) був оніхомікоз кистей рук, у 22 (44,9 %) – стоп, у 14 (28,6 %) – стоп та кистей. 11 (22,4

%) мали грибкове ураження 1-2 нігтів, решта 38 (77,6 %) – 2-х і більше. У 5 (10,2 %) пацієнтів локалізацією ураження були II–V пальці руки, у 9 (18,4 %) – I палець руки або II–V пальці ноги, у 35 (71,4 %) – I палець ноги. У більшості (81,6 %) пацієнтів визначалася дистально-латеральна форма оніхомікозу, у 16,3 % – біла поверхнева та у 2 % – проксимальна. Переважна більшість хворих (83,7 %) мали пошкодження нігтьової пластинки від 1/3 її довжини та помірно виражений або виражений піднігтьовий гіперкератоз.

Індекс КІОТОС у досліджуваних хворих склав в середньому ($16,4 \pm 9,54$) бали (від 1 до 30 балів).

Соматичні коморбідні захворювання та стани були виявлені у 30 (61,2 %) досліджуваних пацієнтів, з них 8 (16,3 %) учасників дослідження мали одне супутнє захворювання, у 10 (20,4%) пацієнтів були дві коморбідні патології, а у 12 (24,5 %) – три і більше.

Найбільш частими супутніми захворюваннями у хворих на оніхомікоз були: артеріальна гіпертензія (28,4 %), патологія вен нижніх кінцівок (18,4 %) і ожиріння (14,3 %). 22 (44,9 %) особи мали коморбідну патологію за декількома органами системами. За даними літератури ризик розвитку оніхомікозу підвищують судинні захворювання (особливо при ураженні судин нижніх кінцівок), ожиріння, цукровий діабет, деформація кісткового апарату стоп [2].

За шкалою оцінки дискомфорту середнє значення вираженості дискомфорту у даних хворих склало ($4,18 \pm 1,81$) бали, а за «Шкалою станів» А.Б. Леоновой – ($51,71 \pm 6,83$) бали. Отримані дані свідчать, що в цілому оніхомікоз не викликає вираженого зниження суб'єктивного комфорту.

Результати обстеження хворих за Госпітальною шкалою оцінки тривоги і депресії (HADS) показали, що середнє значення вираженості тривоги у хворих на оніхомікоз склало ($8,37 \pm 3,19$) балів, депресії – ($6,18 \pm 3,55$) балів, що в цілому демонструє субклінічно виражений рівень тривожно-депресивних розладів у хворих цієї категорії.

Середнє значення DLQI у досліджуваних хворих становило ($8,41 \pm 7,19$) балів,

що в цілому, безумовно, означає помірний вплив оніхомікозу на якість життя хворого. З'ясовано, що частина хворих мала високе значення DLQI, що свідчить про сильний та надзвичайно сильний вплив захворювання на життя пацієнта – в 18,4 % та 14,2 % випадків відповідно. Високе значення індексу в більшості випадків визначалося у пацієнтів з грибковим ураженням нігтів рук (при DLQI: 21–30 / частота ураження нігтів рук – 71,4 %), а також у пацієнтів з високим рівнем суб'єктивного дискомфорту та високим рівнем тривожно-депресивних розладів (при DLQI 21–30 / рівень дискомфорту за шкалою оцінки дискомфорту – (5,0±1,83), за шкалою станів – (44,71±8,77); HADS-тривога – (10,71±2,21); HADS-депресія – (10,85±1,07)), $p < 0,05$.

Серед різних сфер, що складають концепцію якості життя згідно протоколу опитувальника BOOЗ для оцінки якості життя (The World Health Organization Quality of Life – WHOQOL-BREF) найвище та най-

нижче середнє значення мали сфера 4 (вплив оточуючого середовища на якість життя) (в середньому – (26,93±1,96) бали) та домен 3 (соціальні відношення) (в середньому – (12,78±1,28) бали) відповідно. Середні оцінки чотирьох сфер якості життя в залежності від статті, віку, тривалості оніхомікозу, індексу КІОТОС, наявності хронічного захворювання та тривожно-депресивних розладів представлені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, ряд клініко-демографічних характеристик хворих на оніхомікоз визначає істотні відмінності між середніми величинами показників якості життя ($p < 0,05$). В зв'язку з цим для перевірки гіпотези про внесок цих факторів в кінцеву оцінку чотирьох сфер якості життя був проведений регресійний аналіз, де у якості залежної перемінної були обрані сфери якості життя, а незалежними перемінними слугували стать, вік, тривалість оніхомікозу, індекс КІОТОС, наявність тривоги, депресії, коморбідних станів.

Таблиця 1

Оцінка чотирьох сфер якості життя (опитувальник WHOQOL-BREF) за статтю, віком, тривалістю оніхомікозу, КІОТОС, наявністю хронічного захворювання та тривожно-депресивних розладів

	Сфери якості життя			
	Фізичне здоров'я	Психологічне здоров'я	Соціальні відношення	Оточуюче середовище
	М±σ	М±σ	М±σ	М±σ
Загальне	25,26±2,02	22,85±2,29	12,78±1,28	26,93±1,96
Стать:				
- чоловіки	24,89±2,13	23,79±1,78	13,37±1,26	27,16±2,24
- жінки	25,52±1,93	22,19±2,4	12,37±1,15	26,78±1,76
- <i>p</i>	0,316	0,013	0,009	0,542
Вік:				
≤ 40 років	24,75±1,86	24,08±1,373	13,42±1,31	27,08±2,23
> 40 років	25,44±2,06	22,41±2,32	12,56±1,21	26,88±1,89
- <i>p</i>	0,295	0,015	0,045	0,784
Тривалість оніхомікозу:				
≤ 1 року	24,6±1,68	24,0±1,6	13,33±1,5	26,53±2,42
> 1 року	25,58±2,11	22,29±2,38	12,52±1,09	27,13±1,71
- <i>p</i>	0,098	0,007	0,041	0,401

КІОТОС:				
≤ 6	24,83±1,53	24,42±1,51	13,42±1,24	26,5±2,07
> 6	25,41±2,16	22,29±2,28	12,56±1,24	27,09±1,93
- p	0,324	0,001	0,045	0,40
Хронічне захворювання:				
- немає	25,95±2,09	23,67±2,24	13,33±1,06	27,67±2,06
- ε	24,68±1,8	22,16±2,13	12,32±1,28	26,32±1,68
- p	0,032	0,025	0,005	0,021
Тривога:				
- немає	25,14±2,03	23,46±2,12	13,14±1,3	26,75±2,14
-ε	25,44±2,04	21,89±2,27	12,22±1,06	27,22±1,66
p	0,627	0,024	0,012	0,406
Депресія:				
- немає	25,12±2,0	23,02±2,09	12,79±1,3	26,88±2,0
- ε	27,33±0,58	20,33±4,04	12,67±1,15	27,67±1,15
- p	0,002	0,048	0,873	0,366

В таблиці 2 наведені результати множинного регресійного аналізу, згідно якого наявність хронічного захворювання робить достовірний внесок у зниження фізичного компоненту якості життя при оніхомікозі, сфери соціальних відносин та взаємодії з оточуючим середовищем, тоді як найбільший сильний вплив на психологічний компонент якості життя демонструють стать

(жіноча), тривалість існування грибкового ураження та наявність тривожних розладів. Звертає увагу той факт, що зниження оцінки соціальних відносин асоціюється із зростанням величини індексу КІОТОС, що ймовірно пов'язано із негативним сприйняттям хворими більш вираженого ураження за локалізацією, площею та наявністю косметичного дефекту.

Таблиця 2

Звіт множинного регресійного аналізу впливу окремих клініко-демографічних факторів на чотири сфери якості життя

Сфери якості життя	Незалежні перемінні	Нестандартизовані коефіцієнти		Стандартизовані коефіцієнти	t	p
		B	Стд. похибка	Beta		
Сфера 1	Хронічне захворювання	-1,396	0,573	-0,349	-2,437	0,020
Сфера 2	Стать	-0,738	0,355	-0,287	-2,078	0,045
	Тривалість оніхомікозу	-1,448	0,675	-0,300	-2,146	0,038
	Тривога	-1,301	0,586	-0,286	-2,219	0,033
Сфера 3	Хронічне захворювання	-0,758	0,328	-0,298	-2,311	0,026
	КІОТОС	-0,373	0,157	-0,327	-2,373	0,022
Сфера 4	Хронічне захворювання	-1,434	0,584	-0,369	-2,456	0,019

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що максимальні значення DLQI, рівня суб'єктивного дискомфорту та тривожно-депресивних розладів мають пацієнти з локалізацією грибкового ураження на нігтях рук ізольовано або в поєднанні з оніхомікозом стоп. Крім цього, важливо розуміти, що оніхомікоз відноситься до патології, що істотно знижує якість життя пацієнтів і вимагає правильного підходу до вибору терапії.

Але згідно отриманих нами результатів для покращення якості життя тільки проти-грибкової терапії не достатньо. Існує необхідність виділення груп хворих, які мають супутні (коморбідні) захворювання, оскільки їх наявність може погіршувати результати лікування та якість життя хворих. Отже, слід визнати, що оцінка якості життя хворих на оніхомікоз до і після лікування є джерелом додаткової інформації та важливим критерієм ефективності лікування дерматологічних хворих цієї категорії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васенова В. Ю. Некоторые аспекты психологического статуса больных онихомикозами [Текст] / В. Ю. Васенова, Д. Н. Чернов, Ю. С. Бутов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 2. – С. 59-64.
2. Дюдюон А. Д. Комплексное лечение больных онихомикозом [Текст] / А. Д. Дюдюон, Е. А. Салей, Н. Н. Полион // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 1. – С. 87-91.
3. Петрасюк О. А. Новые подходы к комплексной терапии микозов стоп : автореферат дис. кандидата медицинских наук : 14.00.11 [Текст] / О. А. Петрасюк // Ур. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2007. – 22 с.
4. Сергеев А. Ю. Молекулярная диагностика онихомикозов: опыт внедрения отечественной ПЦР-системы обнаружения возбудителей дерматофитии ногтей [Текст] / А. Ю. Сергеев. // Иммунопатология, аллер-

ВИСНОВКИ

1. Оніхомікози відносяться до патології, що знижує якість життя пацієнтів і вимагає правильного підходу до вибору терапії.
2. Наявність хронічного захворювання робить достовірний внесок у зниження фізичного компоненту якості життя при оніхомікозі, сфери соціальних відносин та взаємодії з оточуючим середовищем, тоді як найбільший сильний вплив на психологічний компонент якості життя демонструють стать (жіноча), тривалість існування грибкового ураження та наявність тривожних розладів.
3. Зростання величини індексу КІО-ТОС асоціюється зі зниженням якості життя, зокрема, оцінки соціальних відносин ($p=0,022$), що пов'язано із негативним сприйняттям хворими більш вираженого ураження за локалізацією, площею та наявністю косметичного дефекту.

REFERENCES

1. Vasenova, V.Yu., Chernov, D.N., Butov, Yu.S. (2007) Nekotorye aspekty psikhologicheskogo statusa bol'nykh onikhomikozami [Some aspects of the psychological status of patients with onychomycosis]. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2, 59-64.
2. Dyudyun, A.D., Salei, E.A., Polion, N.N. (2015) Kompleksnoe lechenie bol'nykh onikhomikozom [Complex treatment of patients with onychomycosis]. *Ukrains'kii zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 1, 87-91.
3. Petrasjuk, O.A. (2007) Novye podkhody k kompleksnoi terapii mikofov stop [New approaches to the complex therapy of foot mycoses]. *Avtoreferat dis. k.m.n. 14.00.11. Ekaterinburg*, 22.
4. Sergeev, A.Yu. (2007) Molekulyarnaya diagnostika onikhomikozov opyt vnedreniya otechestvennoi PTCR-sistemy obnaruzheniya vzbuditelei dermatofitii nogtei [Molecular

гология, инфектология. – 2007. – № 3. – С. 17-24.

5. Шикалов Р. Ю. Поражение ногтевых пластин в практике врача-дерматолога [Текст] / Р. Ю. Шикалов, О. В. Панкратов // *ARS medica : Искусство медицины.* – 2011. – № 14. – С. 427-429.

6. Evaluation of quality of life in patients with onychomycosis using the Polish version of Dermatology Life Quality Index [Text] / J. C. Szepietowski, A. Reich, M. Woźniak [et al.] // *Mikol. Lek.* – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 193-198.

7. Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire [Text] / J. C. Szepietowski, A. Reich, P. Pacan [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 491-496.

8. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress [Text] / N. Lateur // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 171-177.

9. Reich A. Complications of superficial mycoses [Text] / A. Reich, R. A. Schwartz, J. C. Szepietowski // In: Fratamico P. M., Smith J. L., Brogden K. A., editors. *Sequelae and long-term consequences of infectious diseases.* – Washington, DC: ASM Press, 2009. – P. 407-413.

10. Szepietowski J. C. Onychomycosis and quality of life [Text] / J. C. Szepietowski, A. Reich // *Eur. Dermatol.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 85-87.

11. The WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL) [Text] / The WHOQOL Group // *Qual. Life Res.* – 1993. – Vol. 2, № 2. – P. 153-159.

diagnosis of onychomycosis: the experience of the implementation of the national system of PCR detection of pathogens nail tinea]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*, 3, 17-24.

5. Shikalov, R.Yu., Pankratov, O.V. (2011) Porazhenie nogtevykh plastin v praktike vracha-dermatologa [The defeat of the nail plate in the practice of dermatologist]. *ARS medica : Iskustvo meditsiny*, 14, 427-429.

6. Szepietowski, J.C., Reich, A., Woźniak, M., et al. (2006) Evaluation of quality of life in patients with onychomycosis using the Polish version of Dermatology Life Quality Index. *Mikol. Lek.*, 13 (3), 193-198.

7. Szepietowski, J.C., Reich, A., Pacan, P., et al. (2007) Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 21 (4), 491-496.

8. Lateur, N. (2006) Onychomycosis: beyond cosmetic distress. *J. Cosmet. Dermatol.*, 5 (2), 171-177.

9. Reich, A., Schwartz, R.A., Szepietowski, J.C. (2009) Complications of superficial mycoses. In: Fratamico P. M., Smith J. L., Brogden K. A., editors. *Sequelae and long-term consequences of infectious diseases.* Washington, DC: ASM Press, 407-413.

10. Szepietowski, J.C., Reich, A. (2009) Onychomycosis and quality of life. *Eur. Dermatol.*, 4 (1), 85-87.

11. The WHOQOL Group. (1993) The WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual. Life Res.*, 2 (2), 153-159.

ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И КОМОРБИДНОСТИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ

Кизина И.Е.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме. Проведено исследование качества жизни у 49 пациентов с онихомикозом. Целью исследования было оценить влияние клинико-демографических факторов и коморбидности на показатели качества жизни. В ходе исследования были использованы шкала оценки дискомфорта, методика «Шкала состояний», госпитальная шкала тревоги и депрессии, дерматологический индекс качества жизни, опросник ВООЗ для оценки качества жизни. Установлено, что онихомикозы могут существенно снижать качество жизни пациентов. Наличие хронического заболевания, пол (женский), длительность существования грибкового поражения, наличие тревожных расстройств являются предикторами негативной динамики качества жизни у этих больных. Увеличение индекса КИО-ТОС ассоциируется со снижением качества жизни. Это связано с негативным восприятием больными более выраженного поражения по локализации, площади и наличия косметического дефекта.

Ключевые слова: онихомикоз, качество жизни, коморбидность, клинико-демографические факторы.

Про автора:

Кізіна Ірина Євгеніївна - аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова
kizina.irina74@gmail.com

IMPACT OF CLINICAL AND DEMOGRAPHICS FACTORS AND COMORBIDITY ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ONYCHOMYCOSIS

Kizina I.E.

Vinnitsa National Medical University named after N. I. Pirogov

Abstract. This study explored quality of life in 49 patients with onychomycosis. The aim of this study was to assess the impact of clinical and demographic characteristics and comorbidity on the quality of life in patients with onychomycosis. As part of the study was used The Discomfort Scale, The Scale of States, Hospital Anxiety and Depression Scale, Dermatology Life Quality Inde, The World Health Organization Quality of Life. Onychomycosis can significantly reduce the patient's quality of life. Somatic comorbidity, sex (female), duration of illness, anxiety disorders had the most negative effect on the quality of life. A high KIOTOS index is associated with lower quality of life. This is due to connection with the negative perception of the patients the injured area size, a lesion localization, and the presence of a cosmetic defect.

Key words: onychomycosis, quality of life, comorbidity, clinical and demographic factors.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ В СЕЧОСТАТЕИХ ОРГАНАХ

Г.І. Мавров, О.Є. Нагорний, В.І. Миронюк

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме. Проведено порівняльне проспективне дослідження ефективності лікування та реабілітації хворих з запальними процесами в сечостатевиx органах, спричинених *Chlamydia trachomatis* *Mycoplasma genitalium* із застосуванням геміфлораксацину і мускусулу. Показана позитивна динаміка стану хворих, досягнуто відновлення статевої функції у більшості пацієнтів.

Ключові слова: геміфлораксацин, мускусил, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, запалення сечостатевиx органів, сексуальні розлади.

ВСТУП

Актуальність проблеми сечостатевиx інфекцій обумовлена їх значною поширеністю, високою частотою ускладнень, а також частими рецидивами захворювань [3, 4, 6, 9]. В останні роки інфекції, що передаються статевим шляхом, (ПСПШ) як моноінфекція трапляються не часто і являють собою змішаний бактеріальний процес [3, 5, 9]. Це призводить до розвитку персистенції збудників з прогресуючою деструкцією уражених тканин і порушенням їх функції. Прямо пов'язані з ПСПШ дезадаптація в шлюбі, безпліддя, сексуальні розлади чоловіків і жінок. Сечостатеві інфекції у подружніх пар призводять до виникнення сомато-психічних розладів, соціальної дезадаптації, що знижує якість життя хворих [7, 8, 10]. Лікування таких станів часто не дає очікуваних результатів. Необхідна терапія новими, високоефективними препаратами [4, 5, 6].

Одним з перспективних груп антибактеріальних препаратів є фторхінолони, які характеризуються широким спектром антими-

кробної активності і сприятливими фармакокінетичними властивостями. Представники цієї групи (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) давно застосовуються в клініці при лікуванні інфекцій. Однак, до недоліків ранніх фторхінолонів слід віднести їх невисоку активність щодо хламідій, мікоплазм, анаеробів та атипової флори [5, 11, 12]. Тому були створені препарати нового покоління фторхінолонів, що характеризуються підвищеною активністю, до яких належать геміфлораксацин. Нові фторхінолони діють шляхом пригнічення синтезу бактеріальної ДНК за допомогою інгібіції ферментів ДНК-гірази і топоізомерази IV, які мають важливе значення для зростання бактерій. ДНК-гіраза, що кодується генами *gyrA* і *gyrB*, каталізує негативну суперспіралізацію при реплікації ДНК. Топоізомераза IV, що кодується генами *parC* і *parE*, каталізує поділ зчеплених ниток під час реплікації ДНК [11, 12].

Геміфлораксацин активний відносно більшості штамів мікроорганізмів (включаючи стійких до пеніциліну, макролідів і до офлоксацину/левофлоксацину): Аеробні

грам-позитивні мікроорганізми: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus mitis* і інші види стрептококів. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus* і інші види стафілококів. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та інші види ентерококів. Аеробні грам-негативні мікроорганізми: *Haemophilus influenzae* (в тому числі з наявністю бета-лактамази), *Haemophilus parainfluenzae* і інші види *Haemophilus*. *Moraxella catarrhalis* та інші види *Moraxella*. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxutoca* і інші види *Klebsiella*. *Escherichia coli*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Acinetobacter iwoffi*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemoliticus* і інші види *Acinetobacter*; *Citrobakter freundii*; *Citrobakter koseri* і інші види *Citrobakter*; *Salmonella*, *Shigella*; *Enterobacter aerogenes* та інші види *Enterobacter*; *Serratia marcescens* та інші види *Serratia*; *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* та інші види *Proteus*; *Providencia*; *Morganella morganii* та інші види *Morganella*; *Yersinia*; *Pseudomonas aeruginosa* та інші види *Pseudomonas*; *Bordetella pertussis* і інші види *Bordetella*. Атипові: *Coxiella burnetii* і інші види *Coxiella*, *Mycoplasma pneumonia* і інші види *Mycoplasma*, *Legionella pneumophila* і інші види *Legionella*, *Chlamidia pneumonia* і інші види *Chlamidia*. Анаеробні: *Peptostreptococcus*, *Clostridium non-perfringes*, *Clostridium perfringes* і інші види *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* [11, 12].

В профілактиці статевих розладів відому позитивну роль відіграють дієтичні (біологічно активні) добавки, які надають стимулюючу, а також нутритивну дію [1, 2]. В усі часи одним з найбільш популярних засобів для поліпшення сексуального здоров'я був мускус. Він відновлює природний статевий потяг у обох статей після дезактаулізації на тлі хронічних запальних процесів в статевих органах. Мускус - боброва струмись - секрет препуціальної залози річкового бобра (*Castor*

fiber). З давніх давен мускус в сушеному вигляді використовується в народній (найчастіше китайської і тибетської) медицині як біологічний стимулятор при нервових захворюваннях, порушеннях статевої функції у чоловіків і жінок, отруєннях, хворобах нирок, печінки і кісткового мозку. Пероральна дієтична добавка (краплі) «МУСКУСИЛ-ФОРТЕ» характеризується широким впливом на різні функції організму, проявляє імуномодулюючий та адаптогенний ефекти. Мускусил - натуральний екстракт з мускусних (препуціальних) залоз бобра. Містить до 50-ти біокомпонентів: спирти, феноли, стероїди, кислоти, ефіри, смоли, мінерали, екстракт зеленого чаю. Окрім того крем-гель «МУСКУСИЛ ХХІ» забезпечує гармонію в сексуальних відношеннях, надає тонус і впевненість [1, 2].

Метою даного дослідження було - розробити метод лікування та реабілітації хворих хламідіозом і мікоплазмозом із застосуванням нового антибіотика фторхінолона геміфлоксацина і препарату адаптогенної дії на основі біологічно активних природних компонентів – Мускусилу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено вивчення ефективності методу шляхом порівняльного дослідження двох репрезентативних груп: 47 хворих, які отримували лікування за розробленим методом; 41 хворого, який отримував лікування з використанням традиційної терапії. Методика лікування: Основна група - пацієнтам з неускладненій формою був призначений геміфлоксацин (*фактив*) - 10 днів дня у вигляді таблеток по 320 мг на добу. Пацієнтам з ускладненою формою був призначений геміфлоксацин (*фактив*) – 14 днів дня у вигляді таблеток по 320 мг на добу. Всім хворим через тиждень після закінчення антибіотика починали «Мускусил-форте» в формі крапель (по 25 кап. 3 рази на день) і крем-гелю «Мускусил- ХХІ» на шкіру і слизові оболонки геніталій (одноразово) протягом 21 дня кожен день. Група порівняння - отримувала традиційне лікування - доксіцилін 0,1 г два рази на день все-

редину 15 днів. плюс патогенетична терапія. Для оцінки ефективності лікування використовували критерії клінічного (за результатами суб'єктивного і об'єктивного обстеження) та етіологічного (відсутність ДНК *S. trachomatis* і *M. genitalium* за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) одужання. Контрольне обстеження пацієнтів проводилось через 2 тижні (відсутність клінічної симптоматики) і через 1,5 місяця (відсутність ДНК збудників) після закінчення терапії. Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням програм, Excel-2010 і Statistica for Windows, версія 6.0 (Copyright @ StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження проводилося протягом 6 місяців з клініко-лабораторним обстеженням кожні 4-6 тижнів (таблиці 1 і 2). Для виявлення сексуальних порушень було запропоновано заповнити спеціальні анкети - «сексуальна формула чоловіча» і «сексуальна формула жіноча». Визначалися деталі сексуальної активності - вагінальний, оральний і т. Д. Респонденти ретельно розпитувались про сексуальні феномени - лібідо, ерекція, еякуляція, lubricація, оргазм, відчуття задоволення [13, 14].

Таблиця 1

Оцінка клінічної та етіологічної ефективності у хворих при лікуванні розробленим і традиційним методами

Строк контролю	Збереження симптомів n (%)		Хламидії та мікоплазми знайдені методом ПЛР n (%)	
	I група (основна) (n=47)	II група (порівняльна) (n=41)	I група (основна) (n=47)	II група (порівняльна) (n=41)
1 місяць	2 4,3±2,9	6 14,6±5,5	3 6,4±3,6	5 12,2±5,1
3 місяці	1* 2,1±2,0	5 12,2±5,1	1 2,1±2,0	4 9,8±4,6
6 місяців	2* 4,3±2,9	7 17,1±5,9	0*	4 9,8±4,6

Примітка: *-відмінності між групами достовірні ($P < 0,05$)

Таблиця 2

Динаміка симптомів у хворих при лікуванні розробленим і традиційним методами

Симптом	До лікування n (%)		Після лікування n (%)	
	I група (основна) (n=47)	II група (порівняння) (n=41)	I група (основна) (n=47)	II група (порівняння) (n=41)
Дискомфорт статевих органів (біль. свербіж. печіння)	47 100	41 100	5* 10,6±4,5	12 29,3±7,1
Сексуальні порушення	37 78,7±6,0	32 78,0±6,5	8** 17,0±5,5	19 46,3±7,8

Примітка: відмінності між групами достовірні (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,005$)

Таким чином, сексологічні порушення спостерігались усього у 46 з 88 хворих обох груп ((52,3±5,3) %). Найбільш частими сексологічними скаргами у обстежених хворих були: вегето-судинні розлади (100 % випадків) і відсутність задоволення від скоєного статевого акту 85 ((96,6±1,9) %), зниження лібідо – у 82 хворих ((93,2±2,7) %) і оргазму - у 77 ((87,5±3,5) %) в обох статей, а також зниження у (64,8±5,1) % і відсутність у (30,7±4,9) % адекватних ерекцій у чоловіків. Після проведення традиційної терапії спостерігалось зменшення кількості хворих зі зниженням лібідо і оргазму

((62,5±8,6) %). При поліпшенні сексологічних, психоемоційних скарг залишався високим відсоток хворих з вегето-судинними розладами ((56,3±8,8) %), зниженням лібідо ((46,9±8,8) %), а також відсутністю задоволення від статевого акту ((62,5±8,6) %). При лікуванні геміфлоксацином і мускусиллом показники загального стану хворих значимо покращилися. Істотно зменшувалась інтенсивність психоемоційних розладів: зникла фізична і психічна стомлюваність, загальна слабкість, дратівливість, перебільшення тяжкості прогнозу (рисунк 1).

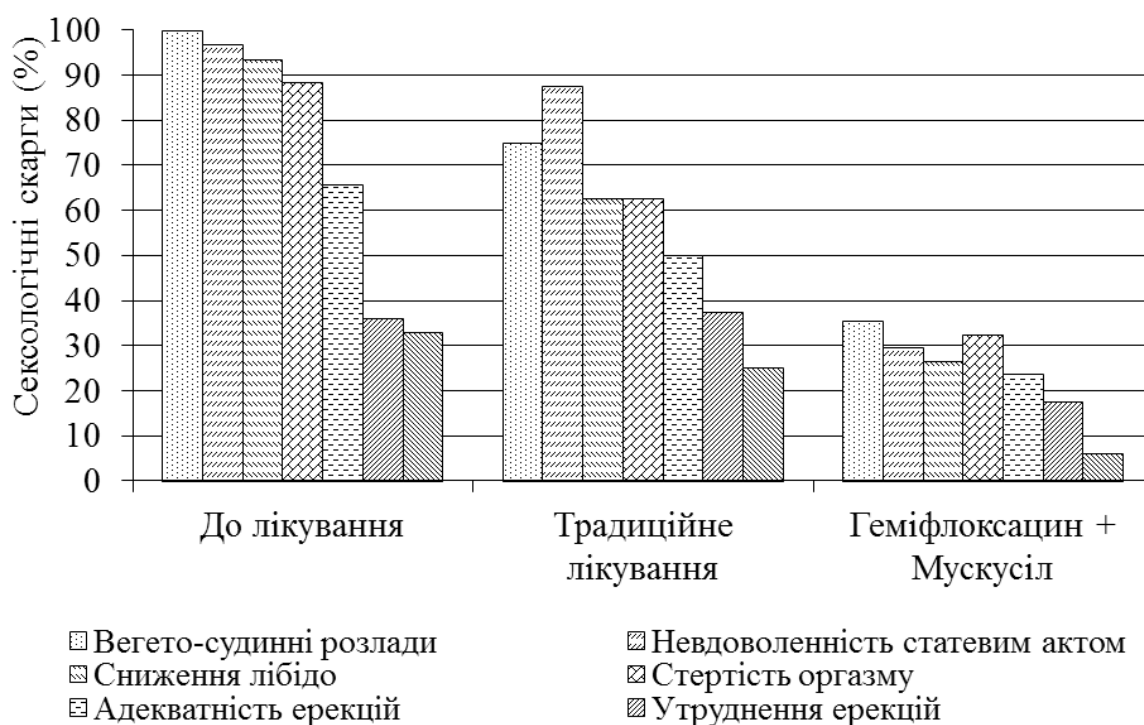


Рис. 1. Динаміка сексологічних скарг у хворих при лікуванні розробленим і традиційним методами

Примітка: достовірність відмінності від середньостатистичних показників до лікування ($P < 0,05$); достовірність відмінності з показниками при різних видах лікування ($P < 0,05$)

ВИСНОВКИ:

- при лікуванні геміфлоксацином та мускусиллом має місце позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану хворих з запальними процесами в сечостатевих органах, спричинені *Chlamydia trachomatis* та *Mycoplasma genitalium*;
- відзначена добра переносимість та

ефективність препарату «Фактив» (геміфлоксацин);

- подальше застосування препаратів «Мускусил» показало зниження емоційної лабільності і нормалізація сну, а також відновлення статевої функції у більшості пацієнтів;
- необхідні подальші дослідження для підтвердження даних попередніх висновків.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасенко Г. Л. Влияние «МУСКУСИЛ-ФОРТЕ» на овариально-менструальный цикл и гормональный профиль спортсменок [Текст] / Г.Л. Апанасенко, В.А.Гаврилюк // Семейна медицина. – 2011. – № 4. – С. 95-96.
2. Бардов П. В. Опыт использования капель и крем-геля «МУСКУСИЛ-ФОРТЕ» при эректильной дисфункции, синдроме хронической усталости, герпес-вирусной инфекции [Текст] / П. В. Бардов // Дерматология, косметология, сексопатология. – 2016. – № 1-2(3). – С. 37-38.
3. Бондаренко Г.М. Комплексное лечение урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции [Текст] / Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 4 (39). – С. 92-97.
4. Камінський В.В. Оптимізація лікування запальних захворювань органів малого тазу [Текст] / В.В. Камінський, О.М. Борис, Л.В. Суслікова // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Вип. 1 (37). – 016. – С. 80-47.
5. Мавров Г.И. Лечение хламидийных инфекций [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, К.: Геркон, 2005. – С. 382-459.
6. Мавров Г.И. Оптимизация лечения больных хроническим урогенитальным хламидиозом [Текст] / Г.И. Мавров, Л.В. Иващенко // Дерматология та венерология. – 2012. – № 4 (58). – С. 81-89.
7. Мавров Г.И. Репродуктивная функция мужчин и инфекции, передающиеся половым путем [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Г.П. Чинов // Здоровье мужчины. – 2009. – № 2. – С. 142-145.
8. Мавров Г.И. Ультраструктурные изменения сперматозоонов при инфекции, вызванной Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный //

REFERENCES

1. Apanasenko, G.L., Gavrilyuk, V.A. (2011). Vliyanie «MUSKUSIL-FORTE» na ovarialno-menstrualnyy tsikl i gormonalnyy profil sportsmenok [The influence of “MUSKUSIL-FORTE” on ovarian-menstrual cycle and hormonal profile athletes]. *Simeyna meditsina*, 4, 95-96.
2. Bardov, P. V. (2016). Opyt ispolzovaniya kapel i krem-gelya «MUSKUSIL-FORTE» pri erektilnoy disfunktsii. sindrome khronicheskoy ustalosti. herpes-virusnoy infektsii [Experience in the use of drops and a cream-gel «MUSKUSIL-FORTE» for erectile dysfunction, chronic fatigue syndrome, herpes virus infection]. *Dermatologiya kosmetologiya seksopatologiya*, 1-2(3), 37-38.
3. Bondarenko, G.M., Nikitenko, I.N. (2010). Kompleksnoye lecheniye urogenitalnoy khlamidiynoy i mikoplazmennoy infektsii [Comprehensive treatment of urogenital chlamydia and mycoplasma infection]. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii venerologii kosmetologii*, 4 (39), 92–97.
4. Kaminskyi, V.V., Borys, O.M., Suslikova, L.V. (2016). Optymizatsiia likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan orhaniv maloho tazu [Optimizing treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy*, 1 (37), 80-47.
5. Mavrov, G.I., Nagornyy, A.E. (2005). Lecheniye khlamidiynykh infektsiy [Treatment of chlamydial infections]. *Khlamidiynyye infektsii: biologiya vzbuditeley. patogenez. klinika. diagnostika. lecheniye. Profylaktika* [Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика], Kiev, Gerkon, Ukraine, 382–459.
6. Mavrov, G.I., Ivashchenko, L.V. (2012). Optymizatsiya lecheniya bolnykh khronicheskim urogenitalnym khlamidiozom [Optimization of treatment of patients with chronic urogenital chlamydiosis]. *Dermatologiya ta venerologiya*, 4 (58), 81–89.
7. Mavrov, G.I., Nagornyy, A.E., Chinov, G.P. (2009). Reproduktivnaya funktsiya

Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 4 (58). – С. 45-57.

9. Прилепская В.Н. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии Эффективная фармакотерапия [Текст] / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3 (35). – С. 28-33.

10. Aghighi A. Psychological determinants of erectile dysfunction among middle-aged men [Text] / A. Aghighi, V. H. Grigoryan, A. Delavar // *Int. J. Impot. Res.* – 2015. – Vol. 27, No. 2. – P. 63-68.

11. Blondeau J.M. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone [Text] / J.M. Blondeau, B. Missaghi // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5. – P. 1117-1152.

12. File T.M. A profile of gemifloxacin, a new respiratory fluoroquinolone [Text] / T.M. File Jr., P.B. Iannini // *Today's Therapeutic Trends.* – 2003. – Vol.-21. – P. 415-435.

13. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men [Text] / T.F. Lue, F. Guiliano, F. Montorsi [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2004. – Vol. 1. – P. 6-23.

14. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women [Text] / R. Basson, S. Althof, S. Davis [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2004. – Vol. 1. – P. 24-34.

muzhchin i infektsii. peredayushchiyesya polovym putem [The reproductive function of men and infections, sexually transmitted infections]. *Zdorovye muzhchiny*, 2, 142–145.

8. Mavrov, G.I., Nagornyy, A.E. (2012). Ultrastrukturnyye izmeneniya spermatozoonov pri infektsii. vyzvannoy Herpes simplex. Chlamydia trachomatis. Trichomonas vaginalis [The ultrastructural changes spermatozoonov when infection caused by Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis]. *Dermatologiya ta venerologiya*, 4 (58), 45–57.

9. Prilepskaya, V.N., Dovletkhanova, E.R. (2014). Khlamidiynaya infektsiya v akusherstve i ginekologii. Effektivnaya farmakoterapiya. [Chlamydia infection in obstetrics and gynecology. Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 3 (35), 28–33.

10. Aghighi, A., Grigoryan, V. H., Delavar A. (2015). Psychological determinants of erectile dysfunction among middle-aged men. *Int. J. Impot. Res.*, 27(2), 63-68.

11. Blondeau, J.M., Missaghi, B. (2004). Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 5, 1117-1152.

12. File, T.M. Jr., Iannini, P.B. (2003). A profile of gemifloxacin, a new respiratory fluoroquinolone. *Today's Therapeutic Trends*, 21, 415-435.

13. Lue, T.F. , Guiliano, F. , Montorsi, F. [et al.] (2004). Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men, *J. Sex. Med.*, 1, 6-23.

14. Basson, R. , Althof, S. , Davis, S. [et al.] (2004). Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J. Sex. Med.*, 1, 24–34.

**РЕАБИЛИТАЦИЯ
БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКИМИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ПРОЦЕССАМИ
МОЧЕПОЛОВЫХ
ОРГАНАХ**

**Мавров Г.И.,
Нагорный А.Е.,
Миронюк В.И.**

*ГУ «Институт дерматологии
и венерологии НАМН Украины»*

*Харьковская медицинская академия
последипломного образования
МЗ Украины*

Резюме. Проведено сравнительное проспективное исследование эффективности лечения и реабилитации больных с воспалительными процессами в мочеполовых органах, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* с применением гемифлоксацина и мускусила. Показана положительная динамика состояния больных, достигнуто восстановление половой функции у большинства пациентов.

Ключевые слова: гемифлоксацин, мускусил, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, воспаление мочеполовых органов, сексуальные расстройства.

Про авторів:

Мавров Геннадій Іванович – професор, доктор мед. наук, зав. відділом вивчення впливу епідемії ВІЛ / СНІДу на проблему інфекцій, що передаються статевим шляхом, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», завідувач кафедри дерматовенерології та ВІЛ / СНІДу, Харківська академія післядипломної освіти. E-mail: uniidiv@gmail.com

Нагорний Олександр Євгенович – доктор мед. наук, науковий консультант Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації

Миронюк Вікторія Ігорівна – здобувач ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України»

**REHABILITATION OF
PATIENTS WITH CHRONIC
INFLAMMATORY
PROCESSES IN
UROGENITAL ORGANS**

**Mavrov G.I.,
Nagorniy A.E.,
Myronyuk V.I.**

*SI "Institute of Dermatology and
Venereology of NAMS of Ukraine"*

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education MHP of Ukraine*

Abstract. A comparative prospective study of the treatment and rehabilitation effectiveness in patients with inflammatory processes in the urogenital organs, caused by *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with gemifloxacin and musk. It was shown that the positive clinical dynamics achieved and sexual function was restored in most patients.

Key words: gemifloxacin, musk, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, inflammation of the urinary organs, sexual disorders.

ФАКТИВ®

Геміфлоксацин

НОВІ ГОРИЗОНТИ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ



СВІТОВИЙ БРЕНД
Новий фторхінолон



ABDIIBRAHIM



LG Life Sciences, Ltd.



www.alexpharm.ua

Інформація для спеціалістів в галузі медицини.

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ АНТИГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Н.Н. Иванова¹, А.Ю. Волянский²

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

²ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. Мечникова НАМН Украины»

Резюме. Липосомальная антигриппозная вакцина была разработана для того, чтобы преодолеть основные недостатки, используемых в настоящее время вакцин против гриппа: их относительно низкую эффективность и необходимость ежегодных прививок. Разработанная липосомальная вакцина состоит из оригинальной композиции липосом, содержащих вирусные белки гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА). Введение экспериментальной липосомальной вакцины продуцировало появление специфических антител в 3 раза выше после первой вакцинации и в 2 раза выше после второй вакцинации по сравнению с вакциной Rapenza. Вакцина Rapenza состоит из 5 белков, экспериментальная липосомальная вакцина содержит только 2 белковых компонента, что снижает риск аллергических явлений. Использование нейтральных лецитиновых липосом, нагруженных антигеном, незначительно увеличивало количество антител, поэтому для создания экспериментальной антигриппозной вакцины были использованы липосомы на основе смеси отрицательно заряженных липидов.

Ключевые слова: липосомы, гемагглютинин, нейроминидаза, вакцина Rapenza.

ВВЕДЕНИЕ

У наночастиц есть естественные мишени в организме: клетки моноцитарно-макрофагальной системы (их также называют клетками ретикуло-эндотелиальной системы, РЭС). Это профессиональные фагоциты; их основная функция - поглощать бактерии и вирусы, чтобы разрушить эти чужеродные агенты, а их части представить на своей поверхности для формирования иммунного ответа. Указанное свойство наночастиц используют при конструировании вакцин. Так как обсуждаемые клетки являются антигенпредставляющими, то загрузка наночастиц антигеном болезнетворного микроорганизма

(вируса или бактерии) приводит к избирательной доставке этого антигена в антиген-представляющую клетку естественным путем. Этот прием очень эффективен: в случае использования липосомальных вакцин иммунный ответ усиливается в следствие того, что антигены, ассоциированные с липосомами попадают непосредственно в антигенпредставляющие клетки. Наиболее эффективный способ предотвратить серьезные последствия гриппа и значительные экономические потери является вакцинация лиц, подвергающихся риску, до начала эпидемии. Размеры липосом варьируются от 0,01 мкм до 150 мкм. Антигены могут в растворенном виде находиться внутри липосом

или находиться в составе липосомальной мембраны, либо могут быть прикреплены к ней. Липосомы обеспечивают снижение токсичности антигенов и способствуют их длительному обращению. На фармацевтическом рынке уже есть несколько липосомных вакцин для людей и домашних животных [2, 3].

Целью этой работы является получение липосомальной вакцины, содержащей гемагглютинин и нейромидазу, против вируса гриппа А (H1N1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение липосом: липосомы были получены на основе природных липидов: яичного лецитина («Фармстандарт-Биолек», Украина) и смеси липидов с высоким отрицательным зарядом и оригинальной структурой, разработанной Ивановой Н.Н. Липосомы были получены путем выпаривания липидов с белками: гемагглютинином (ГА) и нейромидазой (НА) («НИИ вакцин и сывороток», Россия) на роторном вакуумном испарителе. Полученная липидно-белковая пленка суспендировалась в стерильном физиологическом растворе. Липосомы формировались в экструдере EmulsiFlex-C5 (Канада «Avestin»), продавливанием сжатым воздухом до достижения постоянной оптической плотности на спектрофотометре (DU-7 Spectrophotometer Beckman, USA) при температурах выше фазы перехода температуры любого липидного компонента, который присутствовал в липосомах. Средний размер липосомы составлял 160 – 180 нм [1].

Экспериментальные группы животных: Работа с экспериментальными животными проводилась с соблюдением морально-этических принципов проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в Этическом кодексе, включающем раздел «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Все болезненные процедуры были проведены с обезболиванием.

Для эксперимента животные были разделены на группы: контроль и экспериментальные. Были сформированы группы по 30 мышей, весом 18-20 г в каждой группе. Все экспериментальные и контрольные группы были заражены штаммом вируса гриппа (H1N1), адаптированного для мышей. Экспериментальные группы животных были вакцинированы липосомальными вакцинами. Одна контрольная группа животных была вакцинирована вакциной Panenza (Aventis, Франция), второй контрольной группе животных был введен физиологический раствор. Иммунизация животных была проведена в дозе 0,3 мл внутривенно. Вторая иммунизация животных была проведена в этих же дозах после 14 дней. Животные наблюдались в течение 30 дней. Часть животных была извлечена из эксперимента на 14-й день после иммунизации, остальные на 30 день. Во всех группах животных было определено количество антител в сыворотке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунизация экспериментальных животных была проведена двумя липосомальными вакцинами: на основе лецитина с нейтральным зарядом и на основе смеси липидов с большим отрицательным зарядом. Иммунизация контрольных групп животных была проведена коммерческой вакциной Panenza и физиологическим раствором. Для оценки протективного иммунитета экспериментальные и контрольные мыши были заражены летальной дозой вируса гриппа на 21 день после прививки вакцинами. Была проведена регистрация уцелевших подопытных животных и их вес. Экспериментальные группы мышей были защищены от инфекции высоких доз вируса гриппа и не потеряли вес в период наблюдения. Однако титры специфических антител к вирусу А (H1N1) после иммунизации подопытных животных вакцинами отличались (табл.1). Контрольная группа животных, иммунизированных физиологическим раствором, полностью погибла на протяжении 11 дней после заражения.

Титры специфических антител к вирусу А (H1N1) после иммунизации экспериментальных животных антигриппозными вакцинами

Антигриппозная вакцина	Титры специфических антител к вирусу гриппа А (H1N1) после первой иммунизации	Титры специфических антител к вирусу гриппа А (H1N1) после второй иммунизации
Экспериментальная липосомальная вакцина на основе липидов с отрицательным зарядом	1:240	1:360
Экспериментальная липосомальная вакцина на основе лецитина	1:120	1:160
Коммерческая вакцина Panenza	1:80	1:160

Титры специфических антител к вирусу А (H1N1) после первой иммунизации животных липосомальной вакциной на основе липидов с отрицательным зарядом были выше титров специфических антител, полученных при иммунизации животных липосомальной вакциной на основе лецитина и вакциной Panenza. Введение экспериментальной липосомальной вакцины с отрицательным зарядом продуцировало образование специфических антител в 3 раза выше после первой вакцинации, и в 2 раза выше после второй вакцинации в сравнении с вакциной Panenza.

ВЫВОДЫ

Иммунизация животных липосомальной антигриппозной вакциной с отрицательным зарядом продуцировала высокие титры анти-

тел, превышающие титры антител, полученных при использовании липосомальной вакцины на основе лецитина и коммерческой вакцины Panenza. Иммуногенность этой вакцины была в 3 раза выше после первой иммунизации и в 2 раза выше после второй иммунизации в сравнении с коммерческой сплит вакциной Panenza, которая состоит из 5 белковых компонентов. Липосомальная вакцина на основе отрицательно заряженных липидов содержала только 2 белковых компонента, что уменьшало риск появления аллергических явлений.

Таким образом, было показано, что иммунизация лабораторных мышей новой липосомальной вакциной приводит к индукции защитного иммунного ответа против гриппа. Привитые этой вакциной экспериментальные животные были полностью защищены от инфекции смертельной дозы вируса гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фосфолипиды. Методы их выделения, обнаружения и изучения физикохимических свойств липидных дисперсий в воде: Учебно-методическое пособие по биоорганической химии [Текст]; под. ред. Г. М. Сорокоумова, А. А. Селищева, А. П. Каплун.— Москва, 2000.— 105 с.

2. Gregoriadis G. Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems [Text] / G Gregoriadis // Trends Biotechnol. — 1995. — V. 13. — P. 527-537.

3. Holm K.J. Liposomal Influenza Vaccine [Text] / K.J. Holm, K.L. Goa // BioDrugs . — 1995. — V.11. — P. 137-144.

ЛІПОСОМАЛЬНА АНТИГРИПОЗНА ВАКЦИНА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Іванова Н.М.¹,
Волянський А.Ю.²**

¹ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»

²ДУ «Інститут мікробіології
та імунології ім. І. Мечнікова
НАМН України»

Резюме. Ліпосомальна антигрипозна вакцина була розроблена з метою подолання основних недоліків вакцин, що використовуються в даний час: їх відносно низьку ефективність і необхідність щорічної імунізації. Розроблена експериментальна ліпосомальна вакцина складається з оригінальної композиції ліпосом, що містять вірусні зовнішні білки гемаглютиніну (HA) і нейрамінідази (NA). Введення експериментальної ліпосомальної вакцини викликало появу спе-

REFERENCES

1. Phospholipidy. Metody ih vydeleniya, obnaruzeniya i izucheniya phisikochimicheskikh svoistv lipidnyh dispersiy v vode: Uchebno-metodicheskoye posobie po bioorganicheskoy khimii [Phospholipids. Selection methods, detection and study of the physico-chemical properties of lipid emulsions in water] (2000). *Educational and methodical allowance for Bioorganic chemistry; under. ed. G. M. Sorokoumova, A. A. Selishcheva, A. P. Kaplun. Moscow, 105 p.*

2. Gregoriadis, G. (1995). Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems. *Trends Biotechnol.* 13, 527-537.

3. Holm, K.J. Goa, K.L. (1995). Liposomal Influenza Vaccine. *BioDrugs*, 11, 137-144.

THE LIPOSOMAL ANTIINFLUENZAL VACCINE (EXPERIMENTAL RESEARCH)

**Ivanova N.N.¹,
Volunsky A.Ju.²**

¹SE "Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine",

²SE "Mechnicov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine"

Abstract. The liposomal antiinfluenzal vaccine was developed with the objective of overcoming the major drawbacks of the currently used influenza vaccines: their relatively low efficacy and the need for annual immunization. Developed the experimental liposomal vaccine consists of the original composition of liposomes containing the viral surface proteins hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA). The introduction of the experimental liposomal antiinfluenzal vaccine caused the appearance of specific antibodies in 3 times higher after the first

цифічних антитіл у 3 рази вище після першого щеплення і у 2 рази вище після другого щеплення порівняно з вакциною Panenza. Panenza складається з 5 білкових компонентів, експериментальна ліпосомальна вакцина містить тільки 2 білкових компоненти, що зменшує ризик алергічних явищ. Використання нейтральних лецитинових ліпосом, навантажених антигеном, незначною мірою збільшувало кількість антитіл, тому для створення експериментальної антигрипозної вакцини були використані негативно заряджені ліпосоми.

Ключові слова: ліпосоми, гемаглютинін, нейрамінідаза, вакцина Panenza.

Об авторах:

Иванова Нина Николаевна – кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики ГУ „Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины”

Волянский Андрей Юрьевич – доктор мед.наук, заведующий лабораторией иммунореабилитации ГУ « Институт микробиологии и иммунологии им. И. Мечникова НАМН Украины»

immunization and 2 times higher after the second immunization in comparison with antipandemic split vaccine Panenza. Panenza consists of 5 albuminous components, our experimental vaccine contains only 2 albuminous components that reduces risk of the allergic phenomena. The use of neutral liposomes on the basis of egg lecithin loaded antigen slightly increased the number of antibodies, so for creating experimental antiinfluenzal vaccine was used negatively charged liposomes.

Key words: liposomes, hemagglutinin, neuraminidase, vaccine Panenza.

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 25.06.2016 г., протокол № 6

Редакция журнала «Дерматология та венерология» принимает к печати статьи, соответствующие профилю журнала и носят научный и научно-практический характер. В журнале есть такие рубрики: «Взгляд на проблему», «Оригинальные исследования», «Экспериментальные работы», «Клинические наблюдения», «Эпидемиологические исследования», «Дискуссии», «Обзоры литературы», «Случаи из практики».

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 (не более 1000 знаков), 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.

Статья сопровождается направлением от учреждения, в котором работает автор статьи, с указанием ее названия, фамилий, имени и отчества всех авторов статьи.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Публикация статей осуществляется только в случае заключения авторами Лицензионного договора с издателем (ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», директором института, главным редактором журнала «Дерматологія та венерологія» профессором. Я.Ф. Кутасевич) о передаче авторских прав издателю. Бланк соответствующего договора обязательно должен быть напечатан с двух сторон бланка.

В Лицензионном договоре (форму можно скачать на сайте *idvamnu.com.ua*) следует указать паспортные данные только одного (любого) автора статьи. Другие авторы ставят свои подписи ниже и заверяют их в организации, в которой они работают. Если соавторы статьи, которые работают в разных местах, не имеют возможности поставить подписи непосредственно на бланке Лицензионного договора, они прилагают к нему свои доверенности тому автору, который предоставляет паспортные данные.

Соавторы статей из разных организаций предоставляют всю необходимую документацию первому автору статьи, который посылает в редакцию всю необходимую документацию, статью и ее электронную версию вместе и обязательно одновременно.

В дальнейшем автор(-ы) 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 1500 знаков) помещают перед текстом статьи. Подробное 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. Текст резюме должен быть структурированным и обязательно содержать слова Цель, Методы, Результаты, Выводы;

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. Для оригинальных исследований – введение, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, выводы. На отдельных страницах представляются таблицы и рисунки с подписями к ним.

Во введении кратко излагается состояние проблемы и цель работы.

Раздел «Материалы и методы» должен включать информацию о методах исследования, необходимую для их воспроизведения, обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала.

В разделе «Результаты и их обсуждение» должна лаконично излагаться суть работы.

Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц – СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

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

Иллюстрации и таблицы. Количество рисунков и таблиц не должно превышать 5. Публикация больших таблиц допускается только в крайних случаях. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге. Иллюстративные и фотоматериалы присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи. В подписях под рисунками должны быть объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на черно-белую печать или уровнями серого в точечных форматах tif (300-600 dpi), bmp, или в векторных

форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитываются размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1-2006. Список литературы составляется в алфавитно-хронологическом порядке (сначала кириллица, затем на латынь).

Сокращения для обозначения тома – Т, для номера – №, для страниц – С. В англоязычном варианте: том – Vol., номер – N, страницы – P.

Примеры литературных ссылок.

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

Для статей из журналов и сборников работ: если количество авторов не превышает четырех, то печатается первый автор, полное название статьи (или главы), косая черта, все четыре автора, две косые черты, стандартное сокращенное или полное название журнала, год, том, номер выпуска, первая и последняя страницы статьи в источнике. Например: Кирющенко А. П. Поли-кистозные яичники / Кирющенко 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 тромбозом легочной артерии / Тихомирова Н. И., Майорова О. В., Валетова В. В. [и др.] // Акуш. и гин. – 2006. – №3. – С. 53-55.

References – тот же список литературы, в котором повторяются ссылки на иностранные источники, а ссылки, написанные кириллицей, приводятся в романском (латинском) алфавите. Фамилии авторов, названия журналов приводятся согласно одной из международных систем транслитерации. Названия статей в ссылках обязательно переводятся на английский язык. References оформляется согласно международного стандарта **APA**.

Авторы несут полную ответственность за корректность приведения первоисточников.

Допускается цитирование только опубликованных и легкодоступных для читателей материалов: статьи, книги, материалы конференций, диссертации, патенты. На неопубликованные материалы ссылаться нельзя.

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: idvnamnu@ukr.net

Сделать пометку: статья в журнал

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

ДЛЯ ПОДАТОК