

p-ISSN 2308-1066
e-ISSN 2308-1090

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ



Д **ТА** **ДЕРМАТОЛОГІЯ** **ВЕНЕРОЛОГІЯ**

№ 1-2 (95-96) 2022

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора – **Г.М. Бондаренко** (Харків, Україна)

С.С. Арифов (Ташкент, Узбекистан), **Л.А. Болотна** (Харків, Україна),
В.М. Волкославська (Харків, Україна), **М. Джафферані** (Сазіно, США),
К.Є. Іщейкін (Полтава, Україна), **О. Квлівідзе** (Тбілісі, Грузія),
О.І. Літус (Київ, Україна), **Г.І. Макуріна** (Запоріжжя, Україна),
І.О. Олійник (Харків, Україна), **Н.Ю. Резніченко** (Запоріжжя, Україна),
Т.В. Святенко (Дніпро, Україна), **Е.М. Солошенко** (Харків, Україна),
Ю.В. Щербакова (Харків, Україна)

Науковий редактор – **Г.К. Кондакова** (Харків, Україна)

Засновник: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України
відповідно до Наказу МОН України від 24.09.2020 № 1188, категорія «Б»

Адреса редколегії:

вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057,
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України», журнал «Дерматологія та венерологія»
Тел.: +38 (057) 725-81-37
Тел./факс: +38 (057) 725-81-37

Реєстраційне свідоцтво:

КВ № 24388-14228ПР від 24.02.2020 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ
«Інститут дерматології та венерології НАМН
України». Протокол № 4 від 17.02.2022

Адреса для листування:

вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057,
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України», журнал «Дерматологія та венерологія»
E-mail: idvnamnu@ukr.net
Сайт: idvnamnu.com.ua
Тел.: +38 (057) 725-81-37
Тел./факс: +38 (057) 725-81-37

Видавець:

ТОВ «Медичний журнал
«Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»
Генеральний директор: Сергій Черкасов
Шеф-редактор: Анна Артюх, artuykh.kiai@gmail.com
Відповідальний секретар: Олена Білоконь
Менеджер з реклами: Вікторія Корольова,
v.koroleva@health-ua.com
Фінансовий відділ: +38 (044) 364-40-25
Відділ передплати та розповсюдження:
+38 (044) 364-40-29, peredplata.zu@gmail.com
Адреса редакції: вул. Світлицького, 35, м. Київ,
04123; тел.: +38 (044) 364-40-11
Підписано до друку: 22.12.2022
Друк: ФОП ЛЕНКО ІГОР ВАЛЕРІЙОВИЧ
03134, м. Київ, вул. Симиренка, буд. 5В, кв. 32
Наклад: 5 000 прим.

Електронна версія журналу розміщена на офіційному сайті ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»: www.journal/idvnamnu.com.ua; сайті Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського: www.nbuv.gov.ua.

Статті видання індексуються науковою інформаційною системою **Google Scholar**, **h-індекс 3**.

Журнал «Дерматологія та венерологія» зареєстровано у Міжнародних наукометричних базах: **Index Copernicus**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **CrossRef**, **ResearchBib**, **Erih Plus**, **CiteFactor**, **Dimensions**, **ROAD**, **WorldCat**.

Цілковите або часткове розмноження у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Матеріали з позначкою © публікуються на правах реклами. Позначка © використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, інше, у тому числі лікарські засоби, які не занесені до переліку заборонених для рекламування. Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби і призначені для медичних та фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики, у першу чергу визначається Законом України від 04.04.1996 р. №123/96ВР «Про лікарські засоби». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали матеріали для розміщення у журналі.

Передрук матеріалів – лише з дозволу редакції.

Editor-in-Chief – Ya.F. Kutasevych, *Doctor of medical science, professor,
Director SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»,
Chief of Department of dermatology, infectious and parasitic skin diseases*

EDITORIAL BOARD:

Deputy Chief Editor – H.M. Bondarenko (Kharkiv, Ukraine)

S.S. Aryfov (Tashkent, Uzbekistan), L.A. Bolotna (Kharkiv, Ukraine),
V.M. Volkoslavskaya (Kharkiv, Ukraine), M. Jafferany (Saginaw, USA),
K.Ye. Ishceikin (Kyiv, Ukraine), O. Kvlividze (Tbilisi, Georgia),
O.I. Litus (Kyiv, Ukraine), G.I. Makurina (Zaporizhzhia, Ukraine),
I.O. Oliinyk (Kharkiv, Ukraine), N.Yu. Reznichenko (Zaporizhzhia,
Ukraine), T. Sviatenko (Dnipro, Ukraine), E.M. Soloshenko (Kharkiv, Ukraine),
Yu.V. Shcherbakova (Kharkiv, Ukraine)

Scientific Editor – H.K. Kondakova (Kharkiv, Ukraine)

Founders: SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine».

The journal is included in the list of scientific professional editions of Ukraine according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine № 1188 from 24.09.2020, category «B»

Editorial address:

7/9 Chernyshevskaya Street, Kharkiv, 61057, Ukraine,
SE «Institute of Dermatology and Venereology
of NAMS of Ukraine»
Tel.: +38 (057) 725-81-37
Tel./fax: +38 (057) 725-81-37

Certificate of state registration:

KB № 24388-14228IP from 24.02.2020 p.

Recommended for publication by Academic Council of SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine». Protocol № 4 from 17.02.2022

Mailing address:

7/9 Chernyshevskaya Street, Kharkiv, 61057, Ukraine,
SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS
of Ukraine», «Dermatology and Venereology» journal
E-mail: idvnamnu@ukr.net
Site: idvamnu.com.ua
Tel.: +38 (057) 725-81-37
Tel./fax: +38 (057) 725-81-37

Electronic version of journal is placed on the official site of SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»: www.journal/idvamnu.com.ua; on the site of National Library of Ukraine named after Vernadsky: www.nbuv.gov.ua.

The journal's articles are indexed by Google Scholar, h-index 3.

«Dermatology and Venereology» journal is registered by scientometric systems: Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, CrossRef, ResearchBib, Erih Plus, CiteFactor, Dimensions, ROAD, WorldCat.

Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Articles marked with © are published as advertisements. The mark © is used for promotional publications containing information about medical laboratory services, medical clinics, medical equipment, etc., including medicines that are not included in the list of prohibited for advertising drugs. Publications marked with ① provide the information about drugs and intended for medical and pharmaceutical workers.

The legal regime of the information contained in this publication or provided for distribution at special events with medical issues, primarily determined by the Law of Ukraine of 04.04.1996. №123/96VR «On Medicines». Content of promotional and informational materials is the sole responsibility of individuals who submit these materials for publication in the journal.



ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Я.Ф. Кутасевич, О.А. Сокол, Г.К. Кондакова

Імунологічні механізми патогенезу псоріазу	7
---	----------

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

А.М. Біловол, С.Г. Ткаченко, А.А. Берегова

Порівняльна характеристика індикаторів нейроендокринної регуляції у хворих на ліхеноїдні дерматози	14
---	-----------

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Т.В. Осінська

Поширеність вірусу папіломи людини серед хворих з інфекціями, що передаються статевим шляхом	17
---	-----------

С.Г. Свирид, П.В. Бардов, Л.О. Наумова, О.С. Свирид-Дзядикевич

Метаболічний потенціал лейкоцитарної та тромбоцитарної субпопуляцій клітин периферичної крові та його корекція у хворих на вугрову хворобу	21
---	-----------

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко

Визначення фронтальної фіброзної алопеції в групі рубцевих алопецій	26
--	-----------

A LOOK AT THE PROBLEM

Kutasevych Ya.F., Sokol O.A., Kondakova H.K.

Immunological mechanisms of psoriasis pathogenesis	7
---	----------

ORIGINAL RESEARCHES

Bilovol A.M., Tkachenko S.G., Berehova A.A.

Comparative characteristics of indicators of neuroendocrine regulation in patients with lichenoid dermatoses	14
---	-----------

CLINICAL OBSERVATIONS

Osinska T.V.

Prevalence of human papilloma virus among patients with sexually transmitted infections	17
--	-----------

Svirid S.G., Bardov P.V., Naumova L.A., Svirid-Dzyadikevich A.S.

Pathogenetic therapy of patients with acne, taking into account the metabolic activity of peripheral blood cells	21
---	-----------

CLINICAL CASES

Kaliuzhna L.D., Petrenko A.V.

Definition of frontal fibrosing alopecia in the group of scarring alopecias	26
--	-----------

Імунологічні механізми патогенезу псоріазу

Я.Ф. Кутасевич, О.А. Сокол, Г.К. Кондакова
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. В статті представлені дані літератури щодо вивчення вмісту про- та протизапальних цитокінів при псоріазі та їх зв'язку із активністю дерматологічного патологічного процесу. Цитокіни відіграють одну з ключових ролей в розвитку та підтримці псоріатичних уражень. Процеси, які при псоріазі супроводжуються патологічними змінами в лімфоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах, ендотеліальних та інших клітинах, індукуються комбінованими ефектами багатьох цитокінів, хемокінів та інших медіаторів запалення. Не виключено, що дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів системного та місцевого генезу може приймати ключову участь в цій патології.

Ключові слова: псоріаз, патогенез, цитокіни

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-7-13

Псоріаз є найпоширенішим, системним, імунозалежним захворюванням, який патологічно характеризується запальною реакцією, гіперкератозом, активацією імунної регуляції кератиноцитів, пов'язаною з продукцією цитокінів. Типовими морфологічними проявами псоріатичного ураження є гіперпроліферація з порушенням утворення рогового шару епідермісу, інфільтрація дерми та епідермісу запальними клітинами – макрофагами, нейтрофілами та Т-лімфоцитами [62].

Патогенез захворювання до сих пір не з'ясований, тому псоріаз, як правило, розглядають як автоімунне захворювання Т-клітин, хоча з початку його класифікували як Th-1-поляризоване захворювання, де добре простежується чітка роль CD4 + Т-клітин, які продукують IL-2, IL-6, IL-17 та IL-22. Цитокіни відіграють одну з ключових ролей в розвитку та підтримці псоріатичних уражень. Гіпотеза про мережу цитокінів при псоріазі відводить центральну роль прозапальним цитокінам, в тому числі TNF- α . [23].

Існуючі дані свідчать, що патогенез псоріазу включає в себе комплекс автозапальних і автоімунних механізмів. При псоріазі можна виявити бімодальну відповідь, в якій чергуються механізми вродженого (автозапального) або адаптивного (автоімунного) імунітету, на окремих етапах захворювання переважають перші або другі механізми.

На початкових етапах формування псоріатичної бляшки відбувається за рахунок механізмів вродженого імунітету з появою активованих макрофагів, дегрануляцією опасистих клітин і нейтрофільною інфільтрацією шкіри з утворенням абсцесів Мунро [38]. На наступних стадіях відбувається активація адаптивного імунітету і домінування Th1 та Th17 [14]. В той же час, за даними літератури останніх років, відмічається, що при вульгарному псоріазі частіше переважають реакції адаптивного імунітету, тоді як при пустульозному псоріазі більш виражені механізми вродженого імунітету [18, 48, 52, 53, 59].

Про активацію вродженої імунної системи свідчить підвищена функція природних кілерів, дендритних клітин, нейтрофілів і кератиноцитів, а також підвищена експресія прозапальних цитокінів, серед яких особливе значення надається IL-1 β і IL-18, які обумовлюють інфільтрацію ураження імунними клітинами і стимулюють проліферацію кератиноцитів [55].

Утворення IL-1 β і IL-18 безпосередньо пов'язано з інфламасомами – внутрішньоклітинними макромолекулярними комплексами, що активуються під дією небезпечних факторів, які позначаються термінами патоген-асоційований молекулярний патерн (ПАМП) і молекулярний патерн, асоційований з небезпекою (ДАМП) [1, 10, 41, 44]. Сукупність молекулярних маркерів патогенів або пошкодження – це бактеріальні полісахариди, токсини, РНК або ДНК, та інші. Прикладом ДАМП можуть бути позаклітинні нуклеотиди, білки теплового шоку, кристали сечової кислоти, оксидативний стрес та інші фактори. Висловлюється думка, що порушення функції інфламасом, яке може мати генетичне підґрунтя, є одним з ланцюжків патогенезу псоріазу. Деякі дослідники вважають, що при вульгарному псоріазі головним патогенетичним механізмом, перш за все, є активація адаптивного імунітету з подальшим приєднанням клітин вродженої імунної системи на другій фазі розвитку цієї форми псоріазу. При пустульозному псоріазі пусковим чинником може бути аномальна генетично детермінована реакція системи вродженого імунітету, тоді як активація адаптивного імунітету здійснюється на другому етапі розвитку патологічного процесу.

Серед виявлених локусів і поодиноких нуклеотидних поліморфізмів, які асоційовані з псоріазом, вагомий влад вносять гени ряду сигнальних шляхів, таких як, наприклад, TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22. Одним з важливіших сигнальних шляхів при псоріазі є формування Т-хелперів-17 (Th17), які продукують IL-17 [13, 40, 48]. Показано, що підвищення експресії фактора некрозу пухлини TNF- α у шкірі хворих на псоріаз призводить до продукції IL-23, що в свою чергу викликає

диференціювання Т-клітин в Th17. Клітини Th17 розглядаються як один з ключових ланцюгів в патогенезі псоріазу. Встановлено, що продукція IL-17 призводить до диференціювання Т-клітин в Th22, які синтезують IL-22, що призводить до патологічної проліферації кератиноцитів при псоріазі. Виявлена асоціація як вульгарного, так й пустульозного псоріазу з певними алелями, які кодують субодиноці IL-23, рецептора IL-23, а також ряду білків сигнального шляху IL-17. Встановлено, що інактивація IL-23 та IL-17 зменшує прояви хвороби. Згідно з даними наукових досліджень, сигнальний шлях TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22, є важливим ланцюгом в патогенезі як вульгарного, так й пустульозного псоріазу, оскільки блокада IL-23 і IL-17 або усього шляху TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 антитілами та низькомолекулярними інгібіторами має високу ефективність в терапії псоріазу [13, 40, 48].

Christophers зі співавт. [14] вважають, що перші стадії запалення у хворих на псоріаз опосередковані IL-1 та TNF- α і характеризуються домінуванням нейтрофілів, наступна стадія пов'язана з переважанням міграції Th17 і Т-клітинною інфільтрацією, після чого формується інфільтрат, в якому переважають Th1 лімфоцити. Аналізуючи це припущення треба вважати, що кератиноцити людини в нормальному стані утворюють про-IL-1 β , але не перетворюють його в активний IL-1 β [46]. Разом з тим, у хворих на псоріаз відбувається значне підвищення активності каспази-1, що свідчить про можливість активації про-IL-1 β [17].

При застосуванні імунофлуоресцентного методу в шкірі хворих на псоріаз визначається підвищення рівня IL-1 β , основним джерелом якого є кератиноцити, в меншому ступені – макрофаги та дендритні клітини [54, 55].

Згідно існуючими даними, кількість біологічно активного IL-1 знижується в шкірі, ураженою псоріазом [2, 3]. У той же час в псоріатичних кератиноцитах спостерігається більш високий рівень IL-1 рецепторів, ніж в нормальній шкірі. Який з цих параметрів грає роль в патогенезі псоріазу, поки неясно, так як не повною мірою вивчена функціональна активність IL-1 рецепторної системи. На ранній фазі запалення при псоріазі активація IL-1 та TNF- α супроводжується гіперпродукцією IL-2 і IL-4, від яких залежить інтенсивність та тривалість запального процесу.

Інтерлейкін-4 (IL-4), який продукується Т-клітинами, є фактором диференціювання для Т- і В-лімфоцитів. IL-4 обмежує синтез макрофагами прозапальних молекул IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , утворення високоактивних метаболітів кисню та азоту. Крім того, IL-4 активує проліферацію В-лімфоцитів, а також перемикає продукцію ними IgM на синтез IgE і Ig G. IL-4 стимулює лімфокін-активовані кілери і посилює протипухлинну активність макрофагів. Показано, що дисрегуляція секреції IL-4 є одним з ключових компонентів розвитку алергічних і аутоімунних захворювань.

IL-4 є ключовим цитокином, що сприяє диференціації Th2-клітин, що продукують IL-4, з наївних Т-клітин. Показано, що окрім Th2, інші клітини, такі як базофіли, тучні клітини, природні кілери, Т-клітини та вроджені лімфоїдні клітини II типу продукують IL-4 [7, 12, 43, 58]. Навпаки, більшість макрофагів і дендритних клітин, які мають вирішальне значення для початкового

праймування Т-клітин, не синтезують IL-4. Рецептор IL-4 (IL-4R) утворений двома одиницями: ланцюгом IL-4R α , який також є спільним для рецептора IL-13, і загальним ланцюгом γ (с γ). Після зв'язування IL-4 з його рецептором JAK-кіназа 1 асоціюється з ланцюгом IL-4R α , тоді як JAK-кіназа 3 – з ланцюгом с γ . Це призводить до подальшої активації транскрипційного фактора STAT6. У лімфоцитах більшість IL-4-опосередкованих ефектів залежить від STAT6. Націлювання на IL-4R α є багатообіцяючим підходом в терапії таких захворювань, як, наприклад, астма, де передача сигналів IL-4 та IL-13 є важливою в патогенезі захворювання. Так, нещодавно моноклональне антитіло до IL-4R α дупідумаб було випробувано в терапії atopічного дерматиту, причому у 40–50% пацієнтів було досягнуто більш ніж 75% покращення стану ділянок ураження шкіри та індексу тяжкості захворювання. Лікування антитілами до IL-4R α може стати першим цільовим препаратом, схваленим для терапії цього запального захворювання шкіри. Інгібітори JAK-кіназ зараз також знаходяться на стадії клінічних досліджень для лікування atopічного дерматиту [47].

Нові розробки засобів терапії псоріазу, перш за все, зосереджені на пригніченні імунної відповіді Th17 за допомогою нейтралізуючих антитіл, спрямованих проти IL-17A, рецептора IL-17A або проти субодиноць IL-23 IL-23p40 та IL-23p19. Основна дія таких молекул спрямована на запобігання виробленню цитокинів IL-23 або передачі сигналів. Альтернативним підходом до терапії псоріазу є модулювання імунної відповіді від фенотипу Th17 до менш запального фенотипу Th2, не викликаючи ризику серйозної імуносупресії. Це вперше було встановлено на експериментальних моделях розсіяного склерозу, запального органоспецифічного аутоімунного захворювання, в якому домінують клітини Th1/Th17. Досвід цих доклінічних досліджень було перенесено на людей, хворих на псоріаз з домінуванням Th17. Двадцять пацієнтів із псоріазом середнього та важкого ступеня отримували IL-4 у різних дозах від 0,05 до 0,5 мкг / кг. IL-4 вводили шляхом підшкірної ін'єкції тричі на день протягом шести тижнів. Зменшення площі ураження при псоріазі та індексу тяжкості (PASI) на більш ніж 50% спостерігалось у 19 з 20 пацієнтів, а зниження PASI на більш ніж 68% спостерігалось у 15 з 20 пацієнтів, які завершили дослідження [24]. Побічні ефекти, які були зареєстровані у 2 пацієнтів, включали головний біль, грипоподібні симптоми, гарячку, збільшення маси тіла та набряки верхніх кінцівок. Показано, що IL-4 пригнічував продукцію асоційованих з псоріазом IL-8, IL-19 і бета-дефензина 2 [24, 27]. Навпаки, терапія IL-4 викликала експресію IL-4 і появу клітин Th2 у периферичній крові та шкірі. Hahn M., Ghoreschi K. [24] стверджують, що застосування IL-4 дозволяє зменшити запалення, що викликається Th17 у хворих на псоріаз.

Згідно з даними літератури застосування IL-4 може покращувати перебіг псоріазу принаймні двома механізмами. По-перше, IL-4 діє безпосередньо на Т-клітини. IL-4 є негативним регулятором диференціювання клітин Th17. Перетворення Th17 з наївних Т-клітин вимагає щонайменше двох цитокинових сигналів. В основному комбінація IL-6 і TGF- β є достатньою для індукції експресії IL-17A в наївних Т-клітинах, активованих через Т-клітинний

рецептор [15]. Тоді як IL-6 активує STAT3 сигналінг, TGF- β головним чином пригнічує негативні регулятори диференціювання Th17, такі як IL-4 та IFN- γ . В тій час як нейтралізація IL-4 антитілами сприяє виробленню IL-17A CD4+ T-клітинами, екзогенний IL-4 пригнічує експресію IL-17A [24]. IL-4 також пригнічує продукцію IL-17F клітинами Th17 у STAT6-залежному шляху [15]. Антагоністична роль IL-4 щодо IL-17 додатково підкреслюється дослідженнями з використанням тварин з дефіцитом цього фактору транскрипції. Показано, що T-клітини з дефіцитом IL-4/Th2-асоційованого транскрипційного фактору STAT6 та IFN- γ /Th1-асоційованого транскрипційного фактору T-bet можуть бути легко диференційовані в Th17 клітини за допомогою IL-6, навіть за відсутності TGF- β , який сам по собі впливає на фенотип Th17 [24].

По-друге, IL-4 модулює фенотип дендритних клітин шляхом протилежного впливу на гетеродимерні цитокини IL-12 (p40/p35) та IL-23 (p40/p19). З одного боку, обробка IL-4 активованих дендритних клітин посилює експресію p35 та продукцію IL-12 [37]. З іншого боку, застосування IL-4 порушує p40 і пригнічує експресію p19, що призводить до залежного від дози пригнічення продукції IL-23, тобто IL-4 сприяє індукції IL-12 і Th1 і одночасно пригнічує синтез IL-23 і Th17 [24]. Автори роботи [34] роблять висновок, що IL-4 може впливати безпосередньо на епідермальний шар при псоріазі, де кератиноцити демонструють підвищену експресію IL-4R. Повідомлялося, що IL-4 пригнічує секрецію IL-1 β та IL-6 клітинами епідермісу у зоні псоріатичного ураження [24]. Таким чином, IL-4 відіграє одну з найважливіших ролей у патогенезі та терапії псоріазу.

Гіперпродукція прозапальних цитокинів має важливе патолофізіологічне значення при псоріазі [8]. Але не менш важливим є функціональна активність протизапальних цитокинів, зокрема IL-10, з важливим імунорегулюючим значенням, так як пригнічує дію прозапальних цитокинів, в результаті проведених досліджень фахівцями визначено дефіцит експресії шкірного IL-10 [51].

Інтерлейкін 10 (IL-10) може розглядатися і як антагоніст ряду цитокинів. Так, IL-10 пригнічує продукцію IFN- γ Th1-клітинами, гальмує проліферативну відповідь T-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 β , TNF- α IL-6, IL-8. В той же час IL-10 стимулює секрецію імуноглобулінів B-лімфоцитами. У своїй дії на клітинний імунітет IL-10 синергічний з IL-4 [32, 33, 56].

Регульована презентація антигену імунним клітинам визначає ефективність імунної відповіді. IL-10 є імунomodуючим цитокином, який регулює імунні відповіді шляхом інгібування здатності антиген-презентуючих клітин презентувати антигени T-клітинам різними способами. Механізми опосередкованої IL-10 імуносупресії включають втручання в опосередковану TLR або IFN γ активацію дендритних клітин і макрофагів, а також пряму індукцію генів, які пригнічують функцію антиген-презентуючих клітин [45].

IL-10 відіграє важливу роль в обмеженні запалення при патологіях, які опосередковані реактивністю імунної системи [16, 28]. IL-10 головним чином виробляється моноцитами, активованими B-клітинами та кератиноцитами. Механізми, що призводять до експресії

IL-10 CD4+ T-клітинами включають в себе декілька цитокинів. Автори роботи [28] в своєму дослідженні показали, що IL-4 сприяє виробленню IL-10. Крім того було показано, що клітини Th2 модулюють культури Th1, сприяючи перехресній регуляції клітин Th1 і Th2. Ці висновки є важливими в контексті вивчення патогенезу захворювань, викликаних Th1, оскільки вони показують, як фенотип і функція Th1 можуть модулюватися IL-4.

IL-10 може не тільки пригнічувати синтез різноманітних цитокинів, таких як різні фактори запалення та фактори росту, і сприяти секретії протизапальних факторів в організмі, але також може пригнічувати молекули ефекторів для досягнення імуносупресії пухлини, маючи можливість вироблятися різними типами солідних пухлин і гематопоетичних пухлин [50, 60].

IL-10 є плюрипотентним цитокином, що впливає на численні популяції клітин, зокрема на циркулюючі та резидентні імунні клітини, а також на епітеліальні клітини. Завдяки потужній імунорегуляторній здатності його основною біологічною функцією є обмеження та припинення запальних реакцій. Отже, його низький рівень експресії, виявлений при псоріазі, може мати патолофізіологічне значення для цього імунного захворювання. Перше застосування IL-10 в ході клінічних випробувань у пацієнтів із підтвердженим псоріазом показало, що він мав помірну антипсоріатичну дію та добре переносився. Крім того, тривале застосування цього цитокину у хворих на псоріаз у стадії ремісії показало, що він знижує частоту рецидивів і подовжує період ремісії. Автори роботи [32] вважають, що активність IL-10 зумовлена впливом на різні клітинні популяції, включаючи антигенпрезентуючі клітини та T-клітини (зрушення балансу типу 1/типу 2), але не шляхом прямого впливу на кератиноцити.

Автори роботи [31] досліджували вплив IL-10, який вводили підшкірно протягом 28 днів у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів з псоріатичною артропатією, а також отримували синовіальну та шкірну біопсію, магнітно-резонансні зображення суглобів і робили оцінку клінічної активності захворювання. Спостерігалось помірне, але клінічно значуще покращення показників активності захворювання шкіри, але не суглобів, із лише незначними побічними ефектами. Продукція цитокинів T-клітинами типу 1, але не типу 2 *in vitro* була пригнічена за допомогою rIL-10 людини порівняно з реципієнтами плацебо. Подібним чином, продукція монокіну *in vitro* було знижено, тоді як рівні розчинного TNFR2II у сироватці крові були підвищені, що вказує на пригнічення функції моноцитів. Зниження інфільтрації T-клітин і макрофагів у синовіальних тканинах супроводжувалося зниженням експресії P-селектину. Крім того, спостерігалось покращення на зображеннях магнітно-резонансної томографії. Разом ці дані демонструють, що короткий курс IL-10 модулює імунні відповіді *in vivo* шляхом різноманітних впливів на активацію ендотелію, рекрутинг лейкоцитів і ефекторну функцію. Такі біологічні зміни можуть призвести до клінічно значущого поліпшення активності захворювання [31].

Хімїон Л.В., Бойко А.В. [4] виявили значну вираженість атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит, порівняно з пацієнтами із псоріазом

та особами контрольної групи, що може підтверджувати патогенетичний зв'язок хронічного аутоімунного запального процесу з атерогенезом. Встановлено більшу вираженість атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит порівняно з пацієнтами із псоріазом та особами контрольної групи. Так, найвищі рівні С-реактивного білка, фібриногену, ІЛ-10, сечової кислоти, найбільша товщина комплексу інтима-медіа, частота атеросклеротичних бляшок були виявлені у пацієнтів з групи хворих на псоріатичний артрит, що може підтверджувати патогенетичний зв'язок хронічного аутоімунного запального процесу з атерогенезом. В роботі зроблено висновок, що у розвитку атеросклеротичного процесу в пацієнтів з псоріатичним артритом, крім традиційних факторів ризику, важливу роль відіграють як імунозапальні фактори, так і додаткові фактори ризику.

Таким чином, ІЛ-10 відіграє певну роль у патогенезі псоріазу, пригнічуючи утворення антиген-індукованих лімфоцитів Th1, а також продукцію прозапальних цитокінів. Крім того, ІЛ-10 посилює адаптивні здібності регуляторних Т-клітин. Точний перебіг патогенетичного каскаду при псоріазі ще до кінця не вивчений. Тим не менш, загальнови-знано, що медіатори клітин імунної системи є важливими факторами розвитку та підтримки псоріатичних уражень [6, 22]. Підвищений рівень експресії ІЛ-17А та ІЛ-23R, знижена експресія ІЛ-10 у шкірі хворих на псоріаз та позитивна кореляція між ІЛ-23А та індексом PASI, свідчать про те, що ІЛ-17А, ІЛ-23 та ІЛ-10 можуть бути важливими факторами в патогенезі псоріазу та можуть бути використані у таргетній терапії дерматозу.

Хемокін ІЛ-8 – сильний хемоаттрактант для поліморфноядерних лейкоцитів, його рівень значно підвищується при псоріазі. Це збільшення може бути результатом впливу ІЛ-1 на кератиноцити, які й синтезують ІЛ-8. Основним ефектом ІЛ-8 є індукція інфільтрації епідермісу поліморфноядерними лейкоцитами. Однак неможна сказати, що ІЛ-8 відіграє унікальну роль в патогенезі псоріазу, оскільки його рівень також підвищен й при інших дерматозах [9]. Секреція ІЛ-8, що є хемоаттрактантом для нейтрофільних лейкоцитів, викликає накопичення цих клітин в ділянці псоріатичних висипань і утворення мікроабсцесів Мунро [25]. В свою чергу ІЛ-22 і ІЛ-17 викликають гіперпроліферацію і порушення диференціювання кератиноцитів, що призводить до розвитку гіперплазії епідермісу, агранулозу і гіперпаракератозу [20]. Тоді як ІЛ-17 сприяє експресії більшості хемокінів, які залучають у вогнище запалення Т-лімфоцити, моноцити і дендритні клітини.

В останній час дослідники відмічають важливу роль гомеостатичного фактору ІЛ-7 в патогенезі аутоімунних захворювань. Пряма дія ІЛ-7 на Т-лімфоцити сприяє продукції переважно цитокінів Th1- і Th17-типу [57]. Він опосередкує Т-залежну активацію макрофагів, дендритних клітин та В-клітин, що супроводжується збільшенням експресії диференціальних факторів, хемокінів, адгезивних та костимуляторних молекул, катаболічних ферментів [19]. Крім того, припускають, що ІЛ-7 може забезпечувати високу тривалість життя аутореактивних клонів Т-клітин й призводить до хронізації аутоімунного запалення.

В патогенезі псоріазу певна роль належить ІЛ-6 – плейотропному прозапальному цитокіну, який синтезується Т-лімфоцитами у великій кількості у відповідь на системне запалення. ІЛ-6 виробляється в місці запалення і відіграє ключову роль у відповіді гострої фази, що визначається різними клінічними та біологічними особливостями, такими як продукція білків гострої фази. ІЛ-6 викликає не тільки реакції гострої фази, але також розвиток специфічних клітинних і гуморальних імунних відповідей, включаючи кінцеву стадію диференціювання В-клітин, секрецію імуноглобулінів та активацію Т-клітин [21]. Основним стимулом переходу від гострої фази до фази хронічного запалення є залучення моноцитів до області запалення [29]. ІЛ-6 у поєднанні з його розчинним рецептором sIL-6Rα сприяє переходу від гострого до хронічного запалення шляхом зміни природи лейкоцитарного інфільтрату від поліморфноядерних нейтрофілів до моноцитів і макрофагів. Крім того, ІЛ-6 виявляє стимулюючу дію на Т- і В-клітини, таким чином сприяючи хронічним запальним реакціям. Сучасні стратегії профілактики та терапії хронічних запальних захворювань спрямовані, поміж інших моделей, й на таргетування ІЛ-6 та передачу сигналів ІЛ-6 [21].

На початку гострого запалення ІЛ-6 опосередковує реакції гострої фази. Коли його активність як прозапального цитокіну зберігається, гостре запалення перетворюється на хронічне. При хронічному запаленні ІЛ-6 відіграє шкідливу роль, сприяючи накопиченню мононуклеарних клітин у місці пошкодження через постійну секрецію MCP-1, ангиопроліферацію та антиапоптозні функції на Т-клітинах [11]. Це може збільшити рівень ІЛ-6 у сироватці крові та створити основу для стадії посилення хронічної запальної проліферації. Плазмоцитоз і гіперплазія синовіальних клітин у суглобах пацієнтів з ревматоїдним артритом є типовим прикладом хронічної запальної проліферації. При аутоімунних захворюваннях ІЛ-6 не тільки підтримує запалення, але й модифікує імунну відповідь.

Вміст ІЛ-6 підвищується при псоріазі як на рівні мРНК, так і на рівні синтезу білка [35]. Плейотропні ефекти цього цитокіну включають стимуляцію гіперплазії епідермальних кератиноцитів, а також сприяють диференціації Т-лімфоцитів, що продукують ІЛ-17, одночасно пригнічуючи диференціацію Treg [39]. Високі рівні ІЛ-6, присутні в ураженій шкірі, в основному походять від двох популяцій клітин, які знаходяться в тісному контакті з Т-клітинами, які мігрують у псоріатичні ураження, а саме CD11c+ дермальних дендритних клітин і CD31+ ендотеліальних клітин. Близькість цих клітин до Т-клітин, що потрапляють у шкіру з кровоносних судин, ймовірно, призводить до початкової індукції ІЛ-6. Додатковий рівень ІЛ-6, що виробляється тканинними макрофагами, Т-клітинами та кератиноцитами, призводить до сильної індукції pStat3 у популяції Т-клітин пам'яті. В роботі [26] показано, що надлишкова експресія pStat3 у клітинах епідермісу призводить до розвитку фенотипу псоріазу у мишей, що свідчить про певну роль активованого Stat3 у патогенезі цього захворювання.

На додаток до високого рівня експресії в уражених ділянках шкіри при псоріазі, ІЛ-6 також підвищений у сироватці крові [36]. Зв'язування ліганду рецептором ІЛ-6

активує численні сигнальні шляхи, включаючи фосфорилування STAT3, STAT1 і Ras/ERK [49].

Подовжена передача сигналу pStat3 в Т-клітинах може сприяти нестримній активації Т-клітин, а також індукувати аутокринну експресію Stat3, створюючи механізм прямого зв'язку, за допомогою якого ІЛ-6 може сприяти хронічній активації Teff і втраті контролю Treg [54]. Враховуючи високі рівні ІЛ-6 в ураженій шкірі при псоріазі, дисфункція взаємодії Teff-Treg може бути опосередкована передачею сигналів до Teff або Treg.

Gabay C. [21] показано, що при псоріазі рівень ІЛ-6 помітно підвищений і найбільш сильно експресується CD31+ ендотеліальними клітинами та CD11c+ дермальними дендритними клітинами в ураженій шкірі. Зроблено припущення, що вплив високого рівня ІЛ-6 на ділянку шкіри, яка зазнала ураження, може призвести до ослаблення функції Treg, що спостерігається у пацієнтів з псоріазом. Виявлено, що ІЛ-6, але не інші Stat3-активуючі цитокіни, був необхідним і достатнім для зворотного пригнічення Т-клітин людини Treg у моделі *in vitro* з використанням активованих дендритних клітин як джерела ІЛ-6. Експресія ІЛ-6 α та gp130 була значно підвищена в псоріатичних ефекторних Т-клітинах порівняно з нормальним контролем. Загалом експресія ІЛ-6 α на Treg перевищувала

експресію Teff, і обидві популяції фосфорилували STAT3 у відповідь на ІЛ-6.

Фосфорилування STAT3 Т-клітин сприяє Th17-диференціюванню. Ідентифіковано клітини в ділянках ураження, які коекспресують CD3, ІЛ-17 та ІЛ-6, що вказує на те, що клітини Th17 присутні *in vivo* в популяції Tmem/eff і сприяють ІЛ-6-опосередкованій стійкості до Treg пригнічення. У сукупності Т-лімфоцити, що потрапляють до uszkodженої шкіри при псоріазі, стикаються з високим вмістом ІЛ-6 з ендотеліальних клітин, дендритних клітин і клітин Th17, що дозволяє Т-клітинам шкіри уникнути пригнічення Treg [30]. Отже, націлювання на сигнальні шляхи ІЛ-6 при псоріазі може відновити баланс ефекторної активності Treg/ Teff і полегшити перебіг псоріазу.

Таким чином, не можна пояснити імунопатогенез псоріазу активацією чи інгібуванням якогось одного з цитокінових шляхів. Процеси, які при псоріазі супроводжуються патологічними змінами в лімфоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах, ендотеліальних та інших клітинах, індукуються комбінованими ефектами багатьох цитокінів, хемокинів та інших медіаторів запалення. Не виключено, що дисбаланс в системі про- та проти-запальних цитокінів системного та місцевого генезу може грати ключову роль в цій патології.

Література

1. Белозоров А.П. Инфламмосомы и их роль в патологии. *Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна*. 2014. Вип. 21, No. 1112. С. 25–30.
2. Возняк І.Я., Сизон О.О. Аналіз особливостей низки цитокінових та імунорфологічних змін у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 3(62). С. 9–15.
3. Саріан Е.І. Біомаркери псоріаза і коморбидних состояний. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 2. С. 43–47.
4. Хіміон Л.В., Бойко А.В. Традиційні фактори ризику та інтерлейкін-10 у розвитку запалення та атеросклерозу в хворих на псоріатичний артрит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. Т. 4. С. 136–143. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10814>.
5. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis / Yihua Cai, Feng Xue, Chen Quan [et al.]. *Journal of investigative dermatology*. 2018. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
6. An analysis of IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A and IL-23R expression and their correlation with clinical course in patients with psoriasis / M. Kutwin, M. Migdalska-Sk, E. Brzezińska-Lasota, P. Zelga, A. Wo niacka. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10 (24). P. 5834. <https://doi.org/10.3390/jcm10245834>.
7. B cell stimulatory factor-1 / interleukin-4 mRNA is expressed by normal and transformed mast cells / M.A. Brown, J.H. Pierce, C.J. Watson [et al.]. *Cell*. 1987. Vol. 50, No. 5. P. 809–818.
8. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015. Vol. 73. P. 342–350.
9. Baran W., Szepietowski J.C., Mazur G., Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2008. Vol. 88, No 2. P. 113–116.
10. Bauernfeind F., Hornung V. Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome. *EMBO Mol. Med.* 2013. Vol. 5, No 6. P. 814–826. doi: [10.1002/emmm.201201771].
11. Blockade of interleukin-6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis *in vivo* / R. Atreya, J. Mudter, S. Finotto, J. Mullberg [et al.]. *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 583–588. doi:10.1038/75068.
12. Brunner T., Heusser C.H., Dahinden C.A. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med.* 1993. Vol. 177, No. 3. P. 605–611.
13. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. P. 2526. <https://doi.org/10.3390/jms18122526>.
14. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170, No. 1. P. 59–65.
15. Cooney L.A., Towery K., Endres J., Fox D.A. Sensitivity and resistance to regulation by IL-4 during Th17 maturation. *J Immunol*. 2011. Vol. 187 (9). P. 4440–50. doi: 10.4049/jimmunol.1002860.
16. Cytokines interleukin 4 (IL-4) and interleukin 10 (IL-10) gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in virus-induced encephalitis / Y. Yu, Y. Chen, F.L. Wang, J. Sun, H.J. Li, J.M. Liu. *Med. Sci. Monit*. 2017. Vol. 23. P.
17. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions / Y. Dombrowski, M. Peric, S. Koglin [et al.]. *Sci. Transl. Med.* 2011. Vol. 3, No. 82. P. 82ra38. doi:[10.1126/scitransmed.3002001].
18. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich, G. Glaeske [et al.]. *Acta Derm. Venereol.* 2010. Vol. 90. P. 147–151. <https://doi.org/10.2340/00015555-0770>.
19. Corfe S.A., Paige C.J. The many roles of IL-7 in B cell development; Mediator of survival, proliferation and differentiation. *Seminars in Immunology*. 2012. Vol. 24. P. 198–208.
20. Cosmi L., Liotta F., Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014. Vol. 164 (3). P. 171–7.
21. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*. 2006. Vol. 8, P. 3.
22. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N. W.N. Psoriasis. *Lancet*. 2021. Vol. 397. P. 1301–1315.
23. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004. Jan. Vol. 135(1) / P. 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02310.x. PMID: 14678257; PMCID: PMC1808928.
24. Hahn M., Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2017. Vol. 13, No. 3. P. 171–173. doi.org/10.1080/1744666X.2017.1279054.
25. Hsu HC, Yang P, Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008. No 9. P. 166–75.

References

1. Belozorov A.P. Inflammosomy i ih rol' v patologii (Inflammosomes and their role in pathology) *Visnik HNU im. V.N. Karazina*. 2014; 21(1112): 25–30 [In Ukr.].
2. Vozniak I. Ia., Syzon O. O. Analiz osoblyvostey nizky tsytokynovykh ta imunorfolohichnykh zmin u khvorykh na psoriaz (Analysis of features of a number of cytokine and immunorfolohichnykh changes in patients with psoriasis). *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*. 2016; 3(62): 9–15 [In Ukr.].
3. Sarian E. I. Biomarkery psoriaza i komorbidnykh sostoyanij (Biomarkers of psoriasis and comorbid conditions). *Dermatologiya i venerologiya*. 2018; 2: 43–47 [In Ukr.].
4. Khimion L. V., Boiko A. V. Tradytsiini faktory ryzyku ta interleukin-10 u rozvytku zapalennia ta ateroskleroza u khvorykh na psoriatichnyi artryt (Traditional risk factors and interleukin-10 in the development of inflammation and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis) *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2019; T. 4: 136–143. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10814> [In Ukr.].
5. Yihua Cai, Feng Xue, Chen Quan [et al.]. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis. *Journal of investigative dermatology*. 2018. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
6. Kutwin M., Migdalska-Sk M., Brzezińska-Lasota E., Zelga P., Wo niacka A. An analysis of IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A and IL-23R expression and their correlation with clinical course in patients with psoriasis. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (24): 5834. <https://doi.org/10.3390/jcm10245834>.
7. M.A. Brown, J.H. Pierce, C.J. Watson [et al.]. B cell stimulatory factor-1 / interleukin-4 mRNA is expressed by normal and transformed mast cells. *Cell*. 1987; 50(5): 809–818.
8. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015; 73: 342–350.
9. Baran W., Szepietowski J.C., Mazur G., Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(2): 113–116.
10. Bauernfeind F., Hornung V. Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (6): 814–826. doi: [10.1002/emmm.201201771].
11. Atreya R., Mudter J., Finotto S., Mullberg J. [et al.]. Blockade of interleukin-6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis *in vivo*. *Nat. Med.* 2000; 6: 583–588. doi:10.1038/75068.
12. Brunner T., Heusser C.H., Dahinden C.A. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med.* 1993; 177 (3): 605–611.
13. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 2526. <https://doi.org/10.3390/jms18122526>.
14. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170(1): 59–65.
15. Cooney L.A., Towery K., Endres J., Fox D.A. Sensitivity and resistance to regulation by IL-4 during Th17 maturation. *J Immunol*. 2011; 187 (9): 4440–50. doi: 10.4049/jimmunol.1002860.
16. Chen Y. Yu, Y., Wang F. L., Sun J., Li H. J., Liu J. M. Cytokines interleukin 4 (IL-4) and interleukin 10 (IL-10) gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in virus-induced encephalitis. *Med. Sci. Monit*. 2017; 23.
17. Dombrowski Y., Peric M., Koglin S. [et al.]. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3 (82): 82ra38. doi:[10.1126/scitransmed.3002001].
18. Augustin M., Reich K., Glaeske G. [et al.]. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 147–151. <https://doi.org/10.2340/00015555-0770>.
19. Corfe S.A., Paige C.J. The many roles of IL-7 in B cell development; Mediator of survival, proliferation and differentiation. *Seminars in Immunology*. 2012; 24: 198–208.
20. Cosmi L., Liotta F., Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164 (3): 171–7.
21. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N. W.N. Psoriasis. *Lancet*. 2021; 397: 1301–1315.
22. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004; Jan. Vol. 135(1): 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02310.x. PMID: 14678257; PMCID: PMC1808928.
23. Hahn M., Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13(3): 171–173. doi.org/10.1080/1744666X.2017.1279054.
24. Hsu HC, Yang P, Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9: 166–75.
25. Szabo S.K., Hammerberg C., Yoshida Y., Bata-Csorgo Z. [et al.]. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF PSORIASIS PATHOGENESIS

Kutasevych Ya. F., Sokol O. A., Kondakova H. K.

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

Abstract. *The article presents literature data on the study of the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in psoriasis and their relationship with the activity of the dermatological pathological process. Cytokines play one of the key roles in the development and maintenance of psoriatic lesions. Processes that are accompanied by pathological changes in lymphocytes, neutrophils, keratinocytes, endothelial and other cells in psoriasis are induced by the combined effects of many cytokines, chemokines, and other mediators of inflammation. It is possible that an imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines of systemic and local origin may play a key role in this pathology.*

Key words: *psoriasis, pathogenesis, cytokines*

Відомості про авторів

Кутасевич Яніна Францівна – доктор мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.

e-mail: otdderm@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>

Сокол Оксана Анатоліївна – канд. біол. наук, старший наук. співробітник лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9162-1416>

Кондакова Ганна Костянтинівна – канд. біол. наук, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків. e-mail: anakondak@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-1922>

Порівняльна характеристика індикаторів нейроендокринної регуляції у хворих на ліхеноїдні дерматози

А. М. Біловол, С. Г. Ткаченко, А. А. Берегова
Харківський національний медичний університет

Резюме. Ціль – вивчення показників нейроендокринної регуляції у хворих на хронічні ліхеноїдні дерматози.

Матеріали і методи. Дослідження індикаторів нейроендокринної системи проводили в двох групах хворих: 1–60 хворих на псоріаз, 2–56 хворих на червоний плоский лишай, контрольну групу складала 15 практично здорових осіб, показники яких вважали за норму. Визначення вмісту серотоніну, гістаміну, гістамінази, кортикотропіну, адреналіну в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом.

Результати. Виявлено вірогідне підвищення середніх сироваткових рівнів серотоніну відносно контролю як у хворих на псоріаз (на 228%) так і у хворих на червоний плоский лишай (на 182%), гістаміну (на 85% та 76% відповідно); вірогідне зниження сироваткового рівня гістамінази на 35% у хворих на псоріаз та на 33% у хворих на червоний плоский лишай відносно контролю і значне збільшення індексу гістамін/гістаміназа на 167% та 142% відповідно; вірогідне збільшення сироваткового рівня кортикотропіну відносно контролю на 179% у хворих на псоріаз та на 31% у хворих на червоний плоский лишай. Рівень адреналіну також значно перевищував контрольні значення на 43% у хворих на псоріаз та на 37% у хворих на червоний плоский лишай. Аналіз усередненого значення коефіцієнту адреналін/серотонін виявив зниження його відносно контролю на 57% у хворих на псоріаз та на 52% у хворих на червоний плоский лишай.

Висновки. Зареєстровано односпрямовані зміни біохімічних, ферментативних та гормональних констант ерго-та тропотропної систем як при псоріазі так і при червоному плоскому лишаї, з переважанням біосинтезу гістаміну над його інактивацією та превалюванням серотонінергічної системи над адреналінергічною, що супроводжувалося вірогідним збільшенням відносно контролю сироваткових рівнів серотоніну, гістаміну, кортикотропіну та адреналіну та зниженням гістамінази та середнього коефіцієнту адреналін/серотонін.

Ключові слова: псоріаз, червоний плоский лишай, ліхеноїдні дерматози, нейроендокринна регуляція, патогенез.

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-14-16

Червоний плоский лишай (ЧПЛ) та псоріаз (П) є найрозповсюдженими хронічними ліхеноїдними дерматозами запального характеру з невідомою етіологією. Імунозалежний характер з аутоімунним компонентом, широке коло коморбідних станів, клінічні прояви та патогістологічна морфологія дозволяють провести як деякі паралелі, так і чітко диференціювати П та ЧПЛ. Деякі терапевтичні підходи та фізіотерапевтичні засоби є спільними для обох дерматозів, в той час як існують і специфічні для кожного дерматозу лікарські засоби і селективні схеми лікування [8, 13].

Останніми десятиріччями спостерігається еволюція клінічних проявів як П, так і ЧПЛ: все частіше зустрічаються атипові та стерті форми, резистентні до традиційної терапії, що є результатом впливу як зовнішніх так і внутрішніх факторів, серед яких певної уваги заслуговують нейроендокринні розлади [9, 11–14]. Сучасна наука вважає шкіру потужним імунним органом, тісно пов'язаним з нейроендокринною системою, що відіграє суттєву роль у розвитку запалення при ліхеноїдних дерматозах. Однак, науковці приділяють нерівнозначну увагу вивченню цього

патогенетичного аспекту: чисельні роботи стосуються псоріазу різного ступеня тяжкості в різних асоціаціях, в той час як лише поодинокі роботи присвячені ЧПЛ [1, 3–5, 7, 10]. Порівняння та обробка наявних даних не дає можливості коректної та об'єктивної оцінки ролі нейроендокринних порушень в розвитку хронічних ліхеноїдних дерматозів, їх порівняння, висвітлення спільних та відмінних рис та розробку терапевтичних стратегій нормалізації нейроендокринного балансу.

Ціль

Ціллю дослідження було вивчення показників нейроендокринної регуляції у хворих на хронічні ліхеноїдні дерматози.

Матеріали і методи

Вивчення процесів нейроендокринної регуляції проводили на двох групах хворих із підтвердженим діагнозом псоріаз та червоний плоский лишай, які проходили обстеження і лікування у міському шкірно-венерологічному диспансері № 5 м. Харкова. Першу групу становили 60 хворих на псоріаз, із них

було 30 жінок і 30 чоловіків, середній вік становив 42,6 роки. До другої групи увійшли 56 хворих на червоний плоский лишай, із них 27 жінок та 29 чоловіків, середній вік становив 42,3 роки. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, показники яких вважали за норму. Визначення вмісту серотоніну в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Immundiagnostik» (ELISA, Німеччина) згідно інструкції, яка входила до складу набору. Вміст серотоніну визначали у нанограмах в мілілітрі сироватки (нг/мл). Визначення рівня гістаміну в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «Demeditec Diagnostics» (ELISA, Німеччина) на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно інструкції, яка входила до складу набору. Кількість гістаміну висловлювали в нанограмах в мілілітрі сироватки (нг / мл). Визначення вмісту кортикотропіну (АКТГ) в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору. Вміст АКТГ визначали у нанограмах в мілілітрі сироватки (нг/мл). Визначення вмісту адреналіну в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «IBL» (Німеччина) згідно інструкції, яка входила до складу набору. Концентрацію адреналіну визначали у нанолях в літрі сироватки (нмоль/л).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми «Microsoft Excel 2010» з мінімальною достовірністю різниці 95% при $p < 0,05$. Застосовували методи описової статистики з обчисленням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m), середнього квадратичного відхилення (σ). Для оцінки достовірності різниці показників між групами використовували непарний t -критерій Ст'юдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант

Результати

Аналіз показників нейрогуморальної регуляції виявив глибокі порушення адаптаційного балансу у хворих на ліхеноїдні дерматози (табл. 1). Виявлено вірогідне підвищення середніх сироваткових рівнів серотоніну відносно контролю як у хворих на псоріаз (на 228%) так і у хворих на ЧПЛ (на 182%), гістаміну (на 85% та 76% відповідно). Це свідчить про глибокі порушення обміну основних медіаторів трофотропної системи організму та їх важливу патогенетичну роль у розвитку ліхеноїдного запалення. Синергічне збільшення серотоніну, як субстанції з високим проліфераційним потенціалом, та гістаміну, як субстанції з високим ексудативним потенціалом, може грати провідну роль у розвитку гострого запалення при ліхеноїдних дерматозах [2, 6].

Цей патогенетичний сценарій може значно усугубитися дефіцитом ферментативних систем детоксикації гістаміну. Так, в нашому дослідженні було виявлене вірогідне зниження сироваткового рівня гістамінази

Таблиця 1. Показники нейрогуморальної регуляції в сироватці крові хворих на псоріаз та червоний плоский лишай.

Показники	Псоріаз (n=60)	ЧПЛ (n=56)	Контроль (n=15)
Серотонін, нг/мл	2,92*	2,51*	0,89
Гістамін, нг/мл	0,61*	0,58*	0,33
Гістаміназа, нг/мл	18,9*	19,4*	29,1
Гістамін/гістаміназа, ум.од.	0,032*	0,029*	0,012
Кортикотропін, нг/мл	23,7*	11,12* **	8,49
Адреналін, нМ/л	91,2*	87,2*	63,9
Адреналін/серотонін, ум.од.	31,23*	34,74*	71,79

Примітки: * – вірогідно відрізняється від контролю ($p < 0,05$); ** – вірогідно відрізняється від псоріазу ($p < 0,05$).

на 35% у хворих на псоріаз та на 33% у хворих на ЧПЛ відносно контролю і значне збільшення індексу гістамін/гістаміназа на 167% та 142% відповідно.

Одержані результати свідчать про патогенетичне залучення при ліхеноїдних дерматозах надлишку основних медіаторів трофотропної системи (серотонін-гістамін) на тлі дисбалансу системи «гістамін-гістаміназа», що підтверджується переважанням синтезу гістаміну над його інактивацією.

Як відомо, у формуванні адаптаційно-репаративних реакцій безпосередню участь беруть біохімічні та гуморальні субстанції ерготропного ряду – адреналін та кортикотропін [2, 6]. В нашому дослідженні було зареєстровано вірогідне збільшення сироваткового рівня кортикотропіну відносно контролю на 179% у хворих на псоріаз та на 31% у хворих на ЧПЛ. Рівень адреналіну також значно перевищував контрольні значення на 43% у хворих на псоріаз та на 37% у хворих на ЧПЛ. Результати проведених досліджень свідчать про напруження адаптаційних механізмів у хворих на ліхеноїдні дерматози, більшою мірою виражене при псоріазі.

Аналіз усередненого значення коефіцієнту адреналін/серотонін виявив зниження його відносно контролю на 57% у хворих на псоріаз та на 52% у хворих на ЧПЛ. Це вказує на глибоку дезадаптацію трофо- та ерготропної систем з превалюванням серотонінергічної системи над адреналінергічною.

Висновки

Зареєстровано односпрямовані зміни біохімічних, ферментативних та гормональних констант ерго-та трофотропної систем як при псоріазі так і при ЧПЛ, з переважанням біосинтезу гістаміну над його інактивацією та превалюванням серотонінергічної системи над адреналінергічною, що супроводжувалося вірогідним збільшенням відносно контролю сироваткових рівнів серотоніну, гістаміну, кортикотропіну та адреналіну та зниженням гістамінази та середнього коефіцієнту адреналін/серотонін. Виходячи з отриманих результатів, перспективними для розробки комплексних патогенетичних стратегій лікування ліхеноїдних дерматозів ми вважаємо антигістамінні засоби з додатковою антисеротоніновою активністю (ципрогептадін, астемізол), неспецифічні адаптогени (мельдоній, поліпептидні фракції, низькомолекулярні пептиди), які сприяють балансу ерго-і трофотропної систем.

Література

- Берегова А. А., Біловол А. М. Оцінка обміну катехоламінів у динаміці прогресування псориазу. *Вісник проблем біології та медицини*. 2015. Вип. 2 Т 1 (118). С. 103–107. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11929>
- Берегова А. А. Стан симпато-адреналової системи у хворих на псориаз з різним ступенем тяжкості клінічного перебігу. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 1 (67). С. 20–26. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11925>
- Біловол А. М., Ніколаєва В. Б., Галузіньська К. Н. Визначення стану моноамінів у хворих на розповсюджений псориаз та при ускладненні його перебігу. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 1 (71). С. 16–20. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/12937>
- Дашук А. М., Добржанская Е. И., Пустовая Н. А. Определение нарушений некоторых функций эндокринной системы у больных псориазом. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 1(68). С. 23–28. <http://ujdvc.com.ua/article/view/UJDVK2018-1-23>
- Кауд Д. Псориаз и метаболический синдром как факторы взаимного отягощения дисбаланса эндокринной, иммунной систем и цитокинового гомеостаза. Перспективные направления болезньюмодифицирующей терапии псориаза. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 2 (49). С. 92–97. http://www.vitalop.com.ua/user_files/pdfs/uzd49/uzd49Ujdvc2013i2i17.pdf
- Патогенетична терапія хворих на розповсюджений псориаз із урахуванням корекції метаболічних показників: монографія / А. М. Біловол, Е. М. Солошенко, Н. В. Жукова та ін. Харків: ХНМУ, 2016. – 142 с.
- Юсупова Л. А., Хайретдинова К. Ф. Изучение влияния активности биоаминов на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных. *Лечащий врач*. 2017. № 11. С. 11–13. <https://www.lvrach.ru/2017/11/15436838>
- Lichen Planus. Boch K, Langan EA, Kridin K, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Nov 1;8:737813. doi: 10.3389/fmed.2021.737813. PMID: 34790675; PMCID: PMC8591129.
- Translating the 2019 AAD-NPF Guidelines of Care for Psoriasis With Attention to Comorbidities. Chat VS, Uppal SK, Kearns DG, et al. *Cutis*. 2021. Aug;108(2S). P. 7–11. doi: 10.12788/cutis.0309. PMID: 34662273.
- Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral Lichen Planus. Girardi C., Luz C., Cherubini K., et al. *Archives of Oral Biology*. 2011. Vol. 56, No. 9. P. 864–868. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.003. Epub 2011 Mar 5. PMID: 21377142.
- Lichen Planus Pigmentosus Inversus: A Rare Subvariant of Lichen Planus Pigmentosus. Guertler A, et al. *Case Rep Dermatol*. 2021. Jul 26; 13(2). P. 407–410. doi: 10.1159/000515735. PMID: 34594198; PMCID: PMC8436645.
- Ocular involvement and complications of lichen planus, lichen planus pigmentosus, and lichen planopilaris: A comprehensive review. Ruiz-Lozano RE, et al. *Dermatol Ther*. 2021. Sep 19. doi: 10.1111/dth.15137.
- Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction. Yan BX, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Oct 13;8:649408. doi: 10.3389/fmed.2021.649408. PMID: 34594198; PMCID: PMC8436645.
- Yew YW, Lai YC, Chan R. A Retrospective Cohort Study of Epidemiology and Clinical Outcome in Lichen Planus. *Ann Acad Med Singap*. 2016 Nov;45(11): 516–519. PMID: 27922146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27922146/>

References

- berehova A.A., Bilovol A.M. Otsinka obminu katecholaminiv u dynamitsi progresuvannya psoriazu (Evaluation of catecholamine metabolism in the dynamics of psoriasis progression). *Visnyk problem biologiyi ta meditsyny*. 2015;2,1(118):103–107. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11929> (In Ukr).
- Berehova A.A. Stan sympato-adrenalovoyi systemy u khvorykh na psoriaz z ryznym stupenem tyazhkosti klinichnoho perebihu (The state of the sympatho-adrenal system in patients with psoriasis with varying degrees of clinical severity). *Dermatologiya ta venerologiya*. 2015; 1(67): 20–26. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11925> (In Ukr).
- Bilovol A.M., Nykolayeva V.B., Galuzinska K.N. Vyznachennya stanu monoaminiv u hvoryh na rozpovsyudzhenny psoriaz ta pri uskladnenni yogo perebihu (Determination of monoamines in patients with disseminated psoriasis and complications of its course). *Dermatologiya ta venerologiya*. 2016; 1 (71): 16–20. (In Ukr). <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/12937> (In Ukr).
- Dastchuk A.M., Dobrzanskaya Ye.G., Pustovaya N.O. Opredeleniye narusheniy nekotorykh funktsiy endocrinnoy systemy u bolnih psoriasom (Determination of violations of some functions of the endocrine system in patients with psoriasis). *Ukrainskiy zurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi*. 2018; 1(68): 23–28. <http://ujdvc.com.ua/article/view/UJDVK2018-1-23> (In Ukr).
- Kaud D. Psoriasis I metabolicheskiy syndrom kak factory vzaimnogo otyagosheniya dysbalansa endokrinnoy, immunnoy system I tsitokinovogo homeostasa. Perspektivniye napravleniya bolesnmodifitsiruyushyey terapiyi psoriaza (Psoriasis and metabolic syndrome as factors of mutual aggravation of the imbalance of the endocrine, immune systems and cytokine homeostasis. Promising areas of disease-modifying therapy for psoriasis). *Ukrainskiy zurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi*. 2013; № 2 (49): 92–97. http://www.vitalop.com.ua/user_files/pdfs/uzd49/uzd49Ujdvc2013i2i17.pdf (In Ukr).
- Patogenetichna terapiya hvoryh na rozpovsyudzhenny psorias iz urahuvannyam korektsiyi metabolichnykh pokaznikov (Pathogenetic therapy of patients with advanced psoriasis taking into account the correction of metabolic parameters): monograph / A.M. Bilovol, Ye.M. Soloshenko, N.V. Zhukova et al. – Kharkiv: KhNMU, 2016. 142 s. (In Ukr).
- Yusupova L.A., Khairetdinova K.F. Izucheniye vliyaniya aktivnosti biaminov na razvitiye krasnogo ploskogo lishaya s uchedom klinicheskogo techeniya u etikh bol'nykh (Study of the influence of biamine activity on the development of lichen planus, considering the clinical course in these patients). *Lechashiy vrach*. 2017; 1:11–13. <https://www.lvrach.ru/2017/11/15436838> (In Russ).
- Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen Planus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 1;8:737813. doi: 10.3389/fmed.2021.737813. PMID: 34790675; PMCID: PMC8591129.
- Chat VS, Uppal SK, Kearns DG, Han G, Wu JJ. Translating the 2019 AAD-NPF Guidelines of Care for Psoriasis With Attention to Comorbidities. *Cutis*. 2021 Aug;108(2S):7–11. doi: 10.12788/cutis.0309. PMID: 34662273.
- Girardi C., Luz C., Cherubini K. et al. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral Lichen Planus. *Archives of Oral Biology*. 2011; 56(9): 864–868. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.003. Epub 2011 Mar 5. PMID: 21377142.
- Guertler A, et al. Lichen Planus Pigmentosus Inversus: A Rare Subvariant of Lichen Planus Pigmentosus. *Case Rep Dermatol*. 2021 Jul 26; 13(2):407–410. doi: 10.1159/000515735. PMID: 34594198; PMCID: PMC8436645.
- Ruiz-Lozano R.E. et al. Ocular involvement and complications of lichen planus, lichen planus pigmentosus, and lichen planopilaris: A comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2021; Sep 19. doi: 10.1111/dth.15137.
- Yan B.X. et al. Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction. *Front Med (Lausanne)*. 2021; Oct 13;8:649408. doi: 10.3389/fmed.2021.649408.
- Yew Y.W., Lai Y.C., Chan R.A. Retrospective Cohort Study of Epidemiology and Clinical Outcome in Lichen Planus. *Ann Acad Med Singap*. 2016 Nov; 45(11): 516–519. PMID: 27922146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27922146/>

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICATORS OF NEUROENDOCRINE REGULATION IN PATIENTS WITH LICHENOID DERMATOSES

Bilovol A. M., Tkachenko S. G., Berehova A. A.
Kharkiv National Medical University

Abstract. The aim is to study the indicators of neuroendocrine regulation in patients with chronic lichenoid dermatoses.

Materials and methods. Studies of neuroendocrine system indicators were performed in two groups of patients: 1–60 patients with psoriasis, 2–56 patients with lichen planus, the control group consisted of 15 healthy individuals, whose indicators were considered normal. Determination of serotonin, histamine, histaminase, corticotropin, adrenaline in the serum of patients was performed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. There was a reliable increase in mean serum serotonin levels relative to control in both patients with psoriasis (228%) and patients with lichen planus (182%), histamine (85% and 76%, respectively); reliable decrease in serum histaminase level by 35% in patients with psoriasis and by 33% in patients with lichen planus relative to control and significant increase in histamine / histaminase index by 167% and 142%, respectively; reliable increase in serum corticotropin levels relative to control by 179% in patients with psoriasis and by 31% in patients with lichen planus. The level of adrenaline also significantly exceeded the control values by 43% in patients with psoriasis and by 37% in patients with lichen planus. Analysis of the average value of the adrenaline / serotonin ratio showed a decrease in its relative control by 57% in patients with psoriasis and by 52% in patients with lichen planus.

Conclusions. Unidirectional changes in biochemical, enzymatic and hormonal constants of ergo- and trophotropic systems in both psoriasis and lichen planus have been reported, with the predominance of histamine biosynthesis over its inactivation and the prevalence of serotonergic system over adrenergic one, which was accompanied by significant increase in serum level of serotonin, histaminase, corticotropin and adrenalin relative to control and a decrease in histaminase and the average adrenaline / serotonin ratio.

Key words: psoriasis, lichen planus, lichenoid dermatoses, neuroendocrine regulation, pathogenesis.

Відомості про авторів:

Біловол Алла Миколаївна – д-р мед. наук, професор, зав. каф. дерматології, венерології і медичної косметології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, abelovol65@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-8585>

Ткаченко Світлана Геннадіївна – канд. мед. наук, доцент каф. дерматології, венерології і медичної косметології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, tkachenkosve@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7681-8464>

Берегова Алла Анатоліївна – канд. мед. наук, доцент каф. дерматології, венерології і медичної косметології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, alla096@ukr.net,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-206X>

Поширеність вірусу папіломи людини серед хворих з інфекціями, що передаються статевим шляхом

Т.В. Осінська

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. Спорідненість джерел інфікування, домінування статевого шляху передачі, а також контингенту осіб, що мають ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та вірусом папіломи людини (ВПЛ), обумовлює можливість одночасного інфікування збудниками цих захворювань.

Мета роботи – вивчити поширення високоонкогенних (ВО) типів вірусу папіломи людини серед хворих жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, та умовнопатогенна флора (УПМ).

Матеріали та методи. Оцінку частоти виявлення високоонкогенних типів вірусу папіломи людини та їх генотипів проводили у 44 жінок (середній вік – 32,6 років), що хворіли на хронічні ендocerвицити змішаної етіології за допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу.

Результати. Було встановлено зачну поширеність (59,1%) високоонкогенних генотипів вірусу папіломи людини (16, 18, 31, 35, 45, 56, 58, 59, 66, 68, 82) серед жінок фертильного віку хворих на ендocerвицит трихомонадної етіології в поєднанні з іншими (68,2%) статевими інфекціями (хламідіоз – 18,1%, уреаплазмоз – 25%) та умовнопатогенною флорою (86,4%), з домінуванням вірусу папіломи людини 16 типу (18,1%) та 45 типу (15,9%).

Висновки. Діагностування спільного інфікування інфекціями, що передаються статевим шляхом, умовнопатогенною флорою та високоонкогенними типами вірусу папіломи людини – є важливим фактором для виявлення онкологічних уражень шийки матки.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, вірус папіломи людини, трихомоноз, умовнопатогенна флора

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-17-20

Вступ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) статевих шляхів – інфекція, збудником якої є ДНК-вірус, що відноситься до роду *Alphapapillomavirus* сімейства *Papillomaviridae* та вражає базальні мембрани слизових оболонок і клітини епідермісу [1, 2, 6].

На сучасному етапі в світі більше 620 мільйонів осіб інфіковані ВПЛ, при цьому генітальна ВПЛ-інфекція є однією з найбільш поширених (біля 12%). Майже кожен другий із сексуально активних чоловіків та жінок в якийсь момент свого життя інфікуються генітальною ВПЛ-інфекцією, при цьому 80% жінок заражаються до 50 років, а пік інвазії приходить на репродуктивний вік до 30 років (40%) та поступово знижується до початку менопаузи (5%) [2, 4, 6]. Серед загального населення України також спостерігається часте виявлення ВПЛ (до 44,7%) [4].

Аналіз літературних даних підтверджує, що поширеність превалювання генотипів ВПЛ різниться, зокрема, географічно (за винятком поширення 16-го генотипу). Так, за даними Суханової А.А. та інш., в Україні незалежно від віку найбільш висока поширеність саме ВПЛ-16. Друге рангове місце займають 31, 33, 53, 68-й генотипи ВПЛ. Найбільш висока поширеність ВО генотипів ВПЛ (до 52%) у жінок молодше 25 років.

Відзначено зворотна кореляція поширеності ВО генотипів ВПЛ в залежності від віку. Ризик персистенції ВПЛ, прогресії дисплазій епітелію шийки матки зростає при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ (в різній комбінації) і високим вірусним навантаженням. Етіологічним фактором СІN I і СІN II можуть бути як високо-, так і низькоонкогенні генотипи ВПЛ, СІN III – ВО типи вірусів і їх асоціації. Захворюваність раком шийки матки (РШМ) в Україні значно перевищує світові статистичні дані (11,04 проти 7,94 на 100 тис. жінок), а показники смертності перевищують світові майже в 2 рази (4,9 проти 3,2 на 100 тис. жінок) [4].

Особливу увагу заслуговують представники уразливих груп щодо ризику зараження ІПСШ та ВІЛ, а саме особи, які вживають наркотики та алкоголь, практикують ризиковану сексуальну поведінку, чоловіки, що мають статеві контакти з чоловіками, бездомні, нелегальні мігранти, особи з асоціальною поведінкою, засуджені із супутньою психічною та соматичною патологією, до яких система охорони здоров'я не має адекватного доступу, а показники захворюваності на ВПЛ значно вищі (до 60%) ніж в загальній популяції [1, 2, 6, 13]. Так, серед ув'язнених з 35 досліджень, в яких приймало загалом понад 53 тис. жінок з 10 країн світу (США, Канади, Великобританії, Іспанії, Італії, Бразилії, Перу, Мексики, Тайвані, Росії),

проведених між 1968 та 2017 роках, було встановлено, що при значній неоднорідності поширеність ВПЛ серед засуджених становила від 10,5% у Бразилії до 55,4% на Тайвані [12, 14]. При цьому слід відмітити, що рак шийки матки (РШМ) серед ув'язнених коливається від 0% до 22% і в ряді країн показник щонайменше в 100 разів вищий, ніж у популяції [6]. Дані літератури щодо засуджених жінок України відсутні.

Супутні інфекції, що передаються статевим шляхом, з урахуванням УПМ та ВІЛ, значно збільшують вірогідність зараження ВПЛ через статевий контакт [5, 6, 8, 10, 17, 19, 21]. На сьогодні окрему увагу серед ІПСШ заслуговує уrogenітальна трихомонадна інфекція, як найбільш поширена у світі та в більшості випадках (до 70%) представляє собою змішаний процес з іншими ІПСШ. Так, за даними ВООЗ, щорічний світовий показник захворюваності уrogenітальним трихомонозом становить близько 270 млн чоловік. В Україні офіційно реєструється в середньому близько 250 тис. хворих на рік, із них, що викликає особливу тривогу, у 40% жінок і 30% чоловіків фертильного віку [3, 17, 19]. Слід відмітити, здатність трихомонад до захоплення і резервування різних патогенних мікроорганізмів в результаті їх неповного фагоцитозу – «резервуарна», або так звана ТАНК-функція. Це обумовлює можливість тривалої персистенції бактерій, грибів і вірусів, зокрема, ВПЛ всередині трихомонад і дозволяє пояснити невдалі спроби діагностики та елімінації відповідних мікроорганізмів [3, 17, 19]. Також за даними літератури змішана інфекція, що передається статевим шляхом, та ВПЛ збільшує в рази ризик РШМ [5, 10, 17, 20].

Таким чином, знання епідеміологічних особливостей розповсюдження ВПЛ серед уразливих груп щодо зараження ІПСШ/ВІЛ є важливим для визначення клініко-діагностичних та організаційно-профілактичних заходів, у тому числі для своєчасного виявлення, прогнозування та лікування онкологічних захворювань [15, 21].

Наведено особисті дані пілотних досліджень на базі відділу ІПСШ ДУ «ДУ ІДВ НАМН України».

Мета дослідження – оцінка частоти поширення ВО типів ВПЛ серед хворих жінок з ІПСШ та УПМ.

Матеріали та методи

Оцінку частоти виявлення ВО типів ВПЛ та їх генотипів проводили у 44 жінок фертильного віку (середній вік – 32,6 років), що хворіли на хронічні ендодервіцити змішаної етіології (ІПСШ та УПМ) та знаходилися на лікуванні у відділенні ІПСШ «ДУ НАМНУ». Діагностику ІПСШ в зразках біоматеріалу (кров, зішкряб) проводили згідно нормативних документів, регламентованих МОЗ України та інструкцій виробників діагностичних тест-систем: наявність *Trichomonas vaginalis* здійснювали мікроскопічним та культуральним методом (середовище СКДС); виявлення антигену *Chlamydia trachomatis* здійснювали за методом прямої імунофлуоресценції з використанням люмінесцентної сироватки «ХламиСкан» (виробництво ТОВ «Агробіомед») та ПЛР. Визначення антитіл класу G до *C. trachomatis* проводили за методом ІФА за допомогою діагностичного набору «ХламиБест *C. trachomatis* IgG» (ТОВ «Вектор-Бест-Україна»). Імуноглобуліни класу G до *Ureaplasma urealyticum* виявляли за методом ІФА з використанням діагностичного набору «Ureaplasma urealyticum – IgG – ІФА-БЕСТ» (ТОВ «Вектор – Бест – Україна»); ідентифікація УПМ,

а саме аеробних грампозитивних, грамотришавних аеробних ферментуючих та неферментуючих бактерій проводили за допомогою рутинних методів на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей з визначенням до виду, при неможливості – до роду. Визначення та комплексне генотипування ДНК ВПЛ здійснювалося методом ПЛР в режимі реального часу з верифікацією 19-ти ВО типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 26, 51, 53, 66, 68, 69, 73, 82) за допомогою діагностичного набору «НРВ – квант № 21» (ДНК-технологія – «DT praim № 5» і «DT lait № 4»). Дослідження виконали відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації з дозволу комісії з біоетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Результати та їх обговорення

У всіх 44 жінок був діагностований хронічний ендодервіцит змішаної уrogenітальної трихомонадної етіології з іншими ІПСШ та УПМ (Рис. 1). У вигляді моноінфекції *Trichomonas vaginalis* виявлялась лише у 14 (31,8%) із 44 пацієнток з встановленим діагнозом трихомонозу. В інших випадках трихомонозу діагностувався, як змішаний процес з ІПСШ (68,2%) та УПФ (86,4%) (Табл. 1).

Серед спектру УПМ були отримані штами представників роду *Staphylococcus* (*S. Aureus*, *S.*, *S. Epidermidis*, *S. Simulans*, *S. Saprophyticus*), *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *K. Planticola*) та *Streptococcus spp.* (β -гемолітичний *S. anginosus*, *S. sp. mitis*, *S. sp. mutans*).

Таблиця 1. Лабораторні маркери статевих інфекцій у 44 жінок з діагностованим ендодервіцитом трихомонадної етіології

Збудники	Всього	
	п	%
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4	31,8
<i>Trichomonas vaginalis</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i>	4	18,5
<i>Trichomonas vaginalis</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	11	25,0
<i>Trichomonas vaginalis</i> + УПФ	44	86,4
<i>Trichomonas vaginalis</i> + ВПЛ	26	59,1

Таблиця 2. Частота виявлення високоонкогенних генотипів ВПЛ у 44 жінок з діагностованим ендодервіцитом трихомонадної етіології

ВПЛ	Всього	
	п	%
ВПЛ 16 тип	8	18,1
ВПЛ 18 тип	1	2,3
ВПЛ 26 тип	2	4,5
ВПЛ 31 тип	1	2,3
ВПЛ 35 тип	2	4,5
ВПЛ 45 тип	7	15,9
ВПЛ 53 тип	3	6,8
ВПЛ 56 тип	3	6,8
ВПЛ 58 тип	2	4,5
ВПЛ 59 тип	2	4,6
ВПЛ 66 тип	1	2,3
ВПЛ 68 тип	1	2,3
ВПЛ 82 тип	1	2,3

Всім 44 жінкам з трихомонадною інфекцією був проведений аналіз частоти виявлення ВО генотипів ВПЛ. Були отримані наступні дані, а саме інфікування різними високоонкогенними генотипами ВПЛ серед жінок з урогенітальною інфекцією складало 26 (59,1%) із 44 випадків (Табл. 2). Слід відмітити, що найчастіше зустрічались високоонкогенні генотипи ВПЛ 16 тип (18,1%) та ВПЛ 45 тип (15,9%). Щодо ВПЛ 16 типу, то він зустрічався майже у третини жінок (30,8%), в яких діагностували ВПЛ, а в 67% – в комбінації з ВПЛ 53, 56 та 58 типами.

За результатами нашого дослідження відсоток визначення ВО генотипів ВПЛ у хворих із ППСШ був вищим (до 59,1%) порівняно з літературними даними щодо показників в загальній популяції жінок України (до 40%) [4] та епідеміологічними показниками інших країн (до 33% випадків) [7, 8].

Таким чином, отримані нами результати відповідають літературним даним та підтверджують доцільність визначення не тільки 16 та 18-го генотипів ВПЛ, а ширшого спектра високоонкогенних генотипів з метою виявлення групи ризику жінок щодо розвитку онкологічних захворювань, зокрема, шийки матки [4].

Література

1. Інфекції, що передаються статевим шляхом, у пенітенціарній системі (аналіз наукових публікацій та власні дані) / Г. І. Мавров, Т. В. Осінська, Ю. В. Щербаківа, Д. Д. Курущин та інш. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 2, С. 79–84.
2. Мавров Г. І., Щербаківа Ю. В., Осінська Т. В. Новітні методи стримування інфекцій, що передаються статевим шляхом. *Інфекційні хвороби*. 2019. № 1(95). С. 4–13. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9933>
3. Перинатальна інвазія *Trichomonas vaginalis*, як проблема репродуктивної медицини / Г. М. Бондаренко, Г. І. Мавров, Т. В. Осінська, С. В. Унучко та інш. *Журнал Національної Академії медичних наук України*. 2016. Т. 22. № 3–4. С. 368–376. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_3-4_11
4. Суханова А. А., Сиротинська Г. І., Соколова Е. І. Особливості ВПЧ-інфекції у жінок України. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 2 (2). С. 12–22. http://nbuv.gov.ua/UJRN/agg_2016_2_2_4
5. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. and trichomonas vaginalis in women with cervical premalignant and malignant lesions / I. Ghosh, R. Muwonge, S. Mittal et al. *J Clin Virol*. 2017;87:43–8.
6. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (15): P. 1790.
7. Cervicovaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types / X. Huang, C. Li, F. Li, J. Zhao et al. *Int J Cancer*. 2018. Vol.143. № 3. P.621–34.
8. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 among HPV16 positive female: a large population-based study / M. Yang, L. Li, C. Jiang et al. *BMC Infect Dis*. 2020. Vol.20. P. 642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>
9. Cooperative interactions between trichomonas vaginalis and associated bacteria enhance Paracellular permeability of the Cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions / A. S. Hinderfeld, N. Phukan, A. K. Bär, A. M. Robertson et al. *Infect Immun*. 2019. Vol.87. № 5. P. e00141–19.
10. Determining the prevalence of high-risk human papillomavirus infection using a novel cervical precancer screening approach in incarcerated women at the Nsawam Medium Security Prison, Ghana / L. K. Acheampong, K. Effah, J. E. Amuah, E. Tekpor et al. *Eccancermedicisience*. 2021. Vol.15. P. 1248. doi: 10.3332/eccancer.2021.1248. eCollection 2021. PMID: 34267804 Free PMC article.
11. Escobar N., Plugge E. Prevalence of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in imprisoned women worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2020. Vol.74. № 1. P.95–102. doi: 10.1136/jech-2019-212557.
12. Frati E.R., Fasoli E., Martinelli M. Sexually transmitted infections: a new screening strategy to improve the health of women in vulnerable populations. *Int J Mol Sci*. 2017. Vol.18. № 6. P. 1311.
13. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors / G. Ronco, A. Biggeri, M. Confortini, C. Naldoni et al. *P. Epidemiol Prev*. 2012. Vol.36. № 3–4. P. 1–72.
14. HPV Vaccination in Correctional Care: Knowledge, Attitudes, and Barriers Among Incarcerated Women Affiliations expand / A. Moore, C. Matthew, A. Dempsey, K. B. Szanton et al. *J Correct Health Care*. 2019. Vol.25. № 3. P.219–230. doi: 10.1177/1078345819853286
15. HPV 16 in highly malignant esophageal carcinomas: the correlation with clinicopathological factors and human papillomavirus infection / H. Ishida, A. Kasajima, F. Fujishima, R. Akaishi, S. Ueki et al. *Virchows Arch*. 2021. Vol.478. № 2. P.219–229. doi: 10.1007/s00428-020-02865-x. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32556556
16. Interaction between vaginal micro-environment alterations and HPV16 infection in cervical intraepithelial neoplasia / L. Li, L. Ding, Y. J. Lyu, M. Wang et al. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018;39:1486–90.
17. Prevalence of Specific Types of Human Papilloma Virus in Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer in Macedonian Women / I. Aleksioska-Papetiev, V. Chibisheva, M. Micevska, G. Dimitrov *Med Arch*. 2018. Vol.72. № 1. P.26–30. doi: 10.5455/medarh.2018.72.26–30.
18. Protozoan genital invasions caused by the representatives of Trichomonas and Giardia / P. V. Fedorych, G. I. Mavrov, T. V. Osinska, Y. V. Shcherbakova. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2020. Vol.123. № 2. P. 380–383.
19. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China / R. M. Feng, J. S. Smith et al. *J Clin Virol*. 2018. Vol. 99–100. P. 84–90.
20. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int. J. Cancer*. 2007. № 121. P. 621–632.
21. The accuracy of colposcopically directed biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia / A. Cinel, M. Oselladore, E. Insacco, D. Minucci *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1990. Vol.1. № 6. P.433–437.

Всім жінкам з діагностованим ВПЛ було рекомендовано пройти скринінгове цитологічне дослідження шийки матки (ПАП-тест) та кольпоцервікоскопію, з подальшим визначенням необхідності цитологічного дослідження слизової шийки матки, зокрема для діагностики передраку та раку шийки матки, особливо при верифікації високоонкогенних типів ВПЛ.

Висновки

1. Було встановлено значну поширеність (59,1%) ВО генотипів ВПЛ (16, 18, 31, 35, 45, 56, 58, 59, 66, 68, 82) серед жінок фертильного віку хворих на ендocerвицит трихомонадної етіології в поєднанні із іншими (68,2%) ППСШ (хламідіоз – 18,1%, уреаплазмоз – 25%) та УПМ (86,4%).
2. Підтверджено, що домінуючим генотипом в Україні є ВПЛ 16 типу. Даний ВО генотип ВПЛ був виявлений у 18,6% інфікованих жінок з ППСШ/УПМ і зустрічався значно частіше (30,8%) за інші генотипи.
3. Діагностування спільного зараження урогенітальним трихоманозом та ВО ВПЛ 16 типу є важливим фактором для виявлення онкологічних уражень шийки матки.

References

1. Mavrov H.I., Osinska T.V., Shcherbakova Yu. V., Kurushyn D.D. ta in. Infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom, u penitentsiarnii systemi (analiz naukovykh publikatsii ta vlasni dani) (Sexually transmitted infections in the penitentiary system (analysis of scientific publications and own data)). *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2021;(2): 79–84 (In Ukr).
2. Mavrov H.I., Shcherbakova Yu.V., Osinska T.V. Novitni metody strymuvannia infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom (The latest methods of controlling sexually transmitted infections. Infectious diseases). *Infektsiini khvoroby*. 2019;1(95): 4–13. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9933> (In Ukr).
3. Bondarenko H.M., Mavrov, H.I., Osinska T.V, Unuchko S.V. ta in. Perynatalna invaziia Trichomonas vaginalis, yak problema reproduktyvnoi medytsyny (Perinatal invasion Trichomonas vaginalis, a problem of reproductive medicine). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2016;22(4):368–376 http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_3-4_11(In Ukr).
4. Sukhanova A.A., Sirotynska G.I., Sokolova E.I. Osobennosti VPCh-infektsii u zhenshchyn Ukrainy (Features of HPV infection in women in Ukraine). *Akusherstvo. Ginekologiya. Genetika*. 2016; 2(2):12–22. http://nbuv.gov.ua/UJRN/agg_2016_2_2_4 (In Ukr).
5. Ghosh I, Muwonge R, Mittal S. et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. and trichomonas vaginalis in women with cervical premalignant and malignant lesions. *J Clin Virol*. 2017;87:43–8
6. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J. Infect. Dis.* 2010; 202(15): 1790.
7. Huang X, Li C, Li F., Zhao J. et al. Cervicovaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types. *Int J Cancer*. 2018;143(3):621–34.
8. Yang M, Li L, Jiang C. et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 among HPV16 positive female: a large population-based study. *BMC Infect Dis* 2020;20: 642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>
9. Hinderfeld A.S., Phukan N., Bär A.K., Robertson A.M. et al. Cooperative interactions between trichomonas vaginalis and associated bacteria enhance Paracellular permeability of the Cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions. *Infect Immun*. 2019;87(5): e00141–19.
10. Acheampong L.K., Effah K., Amuah J.E., Tekpor E et al. Determining the prevalence of high-risk human papillomavirus infection using a novel cervical precancer screening approach in incarcerated women at the Nsawam Medium Security Prison, Ghana. *Eccancermedicisience*. 2021;15:1248. doi: 10.3332/eccancer.2021.1248. eCollection 2021. PMID: 34267804 Free PMC article.
11. Escobar N., Plugge E. Prevalence of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in imprisoned women worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2020; 74(1): 95–102. doi: 10.1136/jech-2019-212557.
12. Frati E.R., Fasoli E., Martinelli M. et al. Sexually transmitted infections: a new screening strategy to improve the health of women in vulnerable populations. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6): 1311.
13. Ronco G., Biggeri A., Confortini M., Naldoni C. et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *P. Epidemiol Prev*. 2012; 36(3–4): 1–72.
14. Moore A., Matthew C., Dempsey A. K B Szanton et al. HPV Vaccination in Correctional Care: Knowledge, Attitudes, and Barriers Among Incarcerated Women Affiliations expand. *J Correct Health Care*. 2019; 25(3): 219–230. doi: 10.1177/1078345819853286
15. Ishida H., Kasajima A., Fujishima F., Akaishi R., Ueki S. et al. HPV 16 in highly malignant esophageal carcinomas: the correlation with clinicopathological factors and human papillomavirus infection. *Virchows Arch*. 2021; 478(2): 219–229. doi: 10.1007/s00428-020-02865-x. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32556556
16. Li L., Ding L., Lyu Y.J., Wang M. et al. Interaction between vaginal micro-environment alterations and HPV16 infection in cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018; 39: 1486–90.
17. Aleksioska-Papetiev I., Chibisheva V., Micevska M., Dimitrov G. Prevalence of Specific Types of Human Papilloma Virus in Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer in Macedonian Women. *Med Arch*. 2018; 72(1): 26–30. doi: 10.5455/medarh.2018.72.26–30.
18. Fedorych P.V., Mavrov G.I., Osinska T.V., Shcherbakova Y.V. Protozoan genital invasions caused by the representatives of Trichomonas and Giardia. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2020; 123(2): 380–383.
19. Feng R.M., Smith J.S. et al. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China. *J Clin Virol*. 2018; 99–100: 84–90.
20. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int. J. Cancer*. 2007; (121): 621–632.
21. Cinel A., Oselladore M., Insacco E., Minucci D. The accuracy of colposcopically directed biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1990;1(6): 433–437.

PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS AMONG PATIENTS WITH SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

Osinska T. V.

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

Abstract. The affinity of sources of infection, dominance of sexual transmission, as well as the contingent of persons at risk of sexually transmitted infections (STIs) and human papilloma virus (HPV), determines the possibility of simultaneous infection with pathogens of these diseases.

The aim of the study was to study the prevalence of highly oncogenic (HO) types of human papilloma virus among sick women with sexually transmitted infections and opportunistic flora (UTI).

Materials and methods. The frequency of detection of highly oncogenic human papillomavirus types and their genotypes was assessed in 44 women (mean age 32.6 years) with chronic endocervicitis of mixed etiology using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. The initial prevalence (59.1%) of highly oncogenic human papillomavirus genotypes (16, 18, 31, 35, 45, 56, 58, 59, 66, 68, 82) was found among women of childbearing age with endocervicitis of *Trichomonas* etiology in combination with other (68.2%) sexually transmitted infections (chlamydia – 18.1%, ureaplasmosis – 25%) and opportunistic flora (86.4%), with a predominance of human papilloma virus type 16 (18.1%) and type 45 (15.9%).

Conclusions. Diagnosing co-infection with sexually transmitted infections, opportunistic pathogens, and highly oncogenic types of human papillomavirus is an important factor in detecting cervical cancer.

Key words: sexually transmitted infections, human papilloma virus, trichomoniasis, opportunistic flora

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРА

Осінська Тетяна Володимирівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу інфекцій, що передаються статевим шляхом, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків; E-mail: tanaosinska@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3645-2792>

Метаболічний потенціал лейкоцитарної та тромбоцитарної субпопуляцій клітин периферичної крові та його корекція у хворих на вугрову хворобу

С.Г. Свирид, П.В. Бардов, Л.О. Наумова, О.С. Свирид-Дзядикевич
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Мета роботи – підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу з урахуванням особливостей метаболічної активності лейкоцитів і тромбоцитів периферичної крові шляхом застосування патогенетичної терапії.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилось 66 хворих на вугрову хворобу (39 жінок і 27 чоловіків) у віці від 18 до 40 років. Тривалість захворювання коливалась від 6 міс. до 14 років. У 42 (63,6%) пацієнтів діагностований легкий ступінь тяжкості перебігу дерматозу, а у 24 (36,4%) – середній. У більшості хворих патологічний процес охоплював дві або три топографічних ділянок, тобто мав тенденцію до розповсюдження. Визначали вміст фосфоліпідів і глікогену в нейтрофілах, моноцитах і тромбоцитах периферичної крові шляхом підрахунку середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК). Групу контролю склали 20 здорових осіб.

Результати та обговорення. Доведено, що у пацієнтів з вугровою хворобою спостерігається вірогідне зменшення рівня фосфоліпідів в нейтрофілах периферичної крові, котре більш виразне при середній ступені тяжкості перебігу патологічного процесу. Отримані дані свідчать, відповідно, про порушення структурної цілісності та пригнічення енергетичного потенціалу гранулоцитів. Вміст фосфоліпідів в моноцитах периферичної крові також вірогідно зменшувався, більш істотно при середньому ступені тяжкості перебігу вугрової хвороби. Однак, вектор змін рівня глікогену в цих клітинах носив протилежну спрямованість. Метаболічний потенціал тромбоцитів залишався інтактним. Отримані результати спонукали до ад'ювантного застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, котра володіє широким спектром модулюючого впливу.

Висновки. З'ясовано, що у пацієнтів з вугровою хворобою спостерігаються різновекторні зміни метаболічної активності моноцитів периферичної крові, котрі проявляються зменшенням рівня фосфоліпідів, поєднаного зі зростанням вмісту глікогену, що характеризує розвиток внутрішньоклітинного дисбалансу. Визначено, що метаболічна активність тромбоцитарного пулу периферичної крові при вугровій хворобі залишається інтактною, але відбувається перерозподіл кількості гемоелементів з різною насиченістю фосфоліпідами та глікогеном. Доведено, що застосування комплексної терапії хворих на вугрову хворобу з використанням, на фоні стандартизованих засобів, аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, дозволяє суттєво покращити як найближчі, так і віддалені результати лікування за рахунок істотної корекції метаболічної активності лейкоцитів периферичної крові.

Ключові слова: вугрова хвороба, фосфоліпіди, глікоген, PRP-терапія.

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-21-25

Вступ

Значна розповсюдженість, розгалуженість патогенетичних механізмів, поліморфізм клінічних проявів, хронічно-рецидивуючий перебіг, відсутність уніфікованого терапевтичного підходу обумовлюють актуальність подальшого вивчення вугрової хвороби [1, 2]. Дебют захворювання у пубертатному віці, локалізація елементів висипки на відкритих ділянках тіла, прогресивний розвиток патологічного процесу істотно погіршують якість життя таких пацієнтів [9, 15].

Визнається недостатня увага до вивчення стану неспецифічної резистентності у таких пацієнтів, зокрема, метаболічної активності клітин периферичної крові, котрі її реалізують. Наявні поодинокі дослідження,

присвячені визначенню лише екстенсивних показників фагоцитозу. Так, оцінювались функціональні можливості нейтрофілів за допомогою вивчення фагоцитарних числа та індексу, спонтанного та індукованого НСТ-тестування [3–5]. Але, інтерпретація отриманих результатів носить узагальнюючий і досить суперечливий характер. Це створює певну обмеженість стосовно критеріїв вибору засобів коригуючого впливу.

Крім того, лікувальна тактика в сучасних умовах базується, як правило, на урахуванні лише окремих патогенетичних ланок, що призводить до застосування препаратів вузького спектру дії та, відповідно, не забезпечує досягнення одужання або стійкої клінічної ремісії [12,10]. Тому, розробка диференційованого

терапевтичного підходу з використанням ад'ювантних засобів, які володіють широким спрямуванням коригуючого впливу, набуває неабиякого значення.

На теперішній час вельми перспективним методом лікування пацієнтів з вугровою хворобою визнається внутрішньошкірне введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами – PRP (Platelet-rich plasma). PRP представляє собою плазму крові пацієнта з підвищеним вмістом тромбоцитів. Її отримують шляхом перерозподілу гемоеlementів за допомогою центрифугування. За його рахунок більш важкі сполуки крові (тромбоцити) осідають в нижній частині пробірки. PRP відрізняється від звичайної плазми крові тим, що представляє собою шар цілеспрямовано накопичених тромбоцитів (не менше 1 млн екземплярів в 1 мл).

Встановлено, що PRP володіє бактеріостатичною, імунотропною, метаболічною активністю, протизапальним ефектом, поліпшує локальну мікроциркуляцію [8, 12, 14].

Запропоновані препарати PRP поділяються, в залежності від наявності чи відсутності в них лейкоцитів і фібрину на 4 групи. Перша (P-PRP) – чиста (без лейкоцитів і фібрину), збагачена тромбоцитами, плазма крові; друга (L-PRP) – збагачена лейкоцитами та тромбоцитами плазма крові; третя (P-PRF) – чистий, збагачений тромбоцитами, фібрин; четверта (L-PRF) – збагачений лейкоцитами та тромбоцитами фібрин [11].

Але, незважаючи на загально визнану доцільність застосування PRP при вугровій хворобі, залишаються нез'ясованими особливості її гендерно-вікової ефективності та недостатньо вивченими можливості її комбінованого з іншими засобами призначення.

Мета – підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу з урахуванням особливостей метаболічної активності лейкоцитів і тромбоцитів периферичної крові шляхом застосування патогенетичної терапії.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 66 хворих на вугрову хворобу (39 жінок і 27 чоловіків) у віці від 18 до 40 років. Тривалість захворювання коливалась від 6 міс. до 14 років. У 42 (63,6%) пацієнтів діагностований легкий ступінь тяжкості перебігу дерматозу, а у 24 (36,4%) – середній. У більшості хворих патологічний процес охоплював дві або три топографічних ділянок, тобто мав тенденцію до розповсюдження.

Відсутність хворих з більш тяжкими формами дерматозу обумовлена можливістю не призначати системних ретиноїдів особам, які перебували під спостереженням.

Цитохімічні дослідження проведені у 66 хворих (42 – з легким і 24 – з середнім ступенями тяжкості перебігу дерматозу), які перебували під спостереженням. Групу контролю склали 20 здорових осіб. Визначали вміст фосфоліпідів і глікогену в нейтрофілах, моноцитах і тромбоцитах периферичної крові шляхом підрахунку середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК) [7].

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 6.0» StatSoftYnc. Результати оцінювали у вигляді середніх значень показників (M) і стандартної похибки (m). Для оцінки вірогідності різниці значень показників використовували t-критерій Ст'юдента. Різницю вважали

вірогідною за $p < 0,05$. Для оцінки характеру зв'язків між показниками обчислювали коефіцієнт кореляції (r) [6].

Отже, у пацієнтів, які перебували під спостереженням, представлені різні клінічні прояви вугрової хвороби. Вибрана для дослідження група хворих відповідає загальноприйнятним вимогам, поставленим меті та задачам. Розподіл пацієнтів за статтю, віком, клінічним перебігом дерматозу відповідає популяційним особливостям вугрової хвороби.

Результати та обговорення

Доведено, що у пацієнтів з вугровою хворобою спостерігається вірогідне зменшення рівня фосфоліпідів в нейтрофілах периферичної крові, котре більш виразне при середньому ступеню тяжкості перебігу патологічного процесу – СЦК=(1,70 ± ± 0,10) (у осіб групи контролю СЦК=(2,34 ± ± 0,07); $p < 0,05$). Аналогічним чином в цих клітинах пригнічувався вміст глікогену, сягаючи СЦК=(1,72 ± ± 0,12) (у осіб групи контролю СЦК=(2,31 ± ± 0,08); $p < 0,05$). Отримані дані свідчать, відповідно, про порушення структурної цілісності та пригнічення енергетичного потенціалу гранулоцитів.

Вміст фосфоліпідів в моноцитах периферичної крові також вірогідно зменшувався, більш істотно при середньому ступеню тяжкості перебігу вугрової хвороби – СЦК=(0,83 ± ± 0,04) (у осіб групи контролю СЦК=(1,19 ± ± 0,06); $p < 0,05$). Однак, вектор змін рівня глікогену в цих клітинах носив протилежну спрямованість. Вміст метаболіту, навпаки, вірогідно зростав, сягаючи СЦК=(1,14 ± ± 0,05) (у осіб групи контролю СЦК=(0,70 ± ± 0,03); $p < 0,05$) – при середньому ступені тяжкості перебігу дерматозу.

Проведений аналіз змін метаболічної активності лейкоцитарних субпопуляцій довів високий рівень асоційованості порушень структурної цілісності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові, сягаючи $r_1 = +0,85$ – при легкому ступені тяжкості перебігу вугрової хвороби та $r_2 = +0,84$ – при середньому. Цей процес супроводжується дисбалансом енергетичного потенціалу цих клітин. Інтенсивна втрата глікогену нейтрофілами частково компенсується зростанням вмісту біополімера в моноцитах. Такий перерозподіл відображає певну лабільність метаболічної активності лейкоцитарних субпопуляцій.

Водночас, слід відзначити збереження структурної цілісності та енергетичної спроможності тромбоцитів. Відмічався лише перерозподіл кількості гемоеlementів з різною насиченістю фосфоліпідами та глікогеном. Це свідчить про інтактність метаболічної активності тромбоцитів периферичної крові при вугровій хворобі.

Отримані результати спонукали до ад'ювантного застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, котра володіє широким спектром модулюючого впливу. З метою уточнення ступеня та спрямованості її коригуючої дії на механізми розвитку та клінічний перебіг вугрової хвороби був проведений аналіз доцільності призначення цього засобу. Була виділена група порівняння у кількості 26 пацієнтів (15 – з легким і 11 – з середнім ступенями тяжкості перебігу дерматозу). Хворі цього контингенту отримували лише базову стандартизовану терапію. У пацієнтів з легким ступенем тяжкості перебігу дерматозу вона полягала у топічному застосуванні 0,1% адапалену в вигляді водного гелю («Дерива») 1

раз на день (увечері) протягом 5–7 тижнів. Системна терапія не призначалась. Місцеве лікування хворих з середнім ступенем тяжкості перебігу дерматозу полягало у застосуванні 0,1% адапалену та 10 мг кліндаміцину фосфату у вигляді водного гелю («Дерива С») 1 раз на день (увечері) протягом 1 міс. Потім переходили також на одноразове на добу змащування 0,1% адапаленом («Дерива») на протязі 4–6 тижнів. У якості системного засобу цієї категорії пацієнтів призначали доксицикліну моногідрат («Юнідокс Солютаб») по 100 мг двічі на день протягом 14–20 днів з паралельним прийомом пробіотиків і антикандидозних засобів.

Встановлено, що у цих хворих рівні фосфоліпідів і глікогену в нейтрофілах та моноцитах вірогідно не змінювались, залишаючись поза межами референтних значень. Метаболічна активність тромбоцитів залишалась інтактною.

Таким чином, стандартизована терапія хворих на вугрової хворобу не володіє цілеспрямованим коригуючим впливом на метаболічну активність клітин периферичної крові.

Клінічну ефективність проведеної терапії оцінювали за найближчими (після закінчення лікування) і відділеними (спостереження за хворими протягом до 2 років) результатами. Перші верифікувались за наступними критеріями: «погіршення» (поява нових численних комедонів, папул, як поверхневих, так і глибоких пустул, вузлів), «без змін» (відсутність істотної динаміки клінічної картини у порівнянні зі станом перед початком терапії), «покращення» (неповний регрес клінічних проявів, можлива поява нових поодиноких комедонів, папул і поверхневих пустул), «клінічна ремісія» (відсутність появи нових елементів висипки та повний регрес, за винятком вторинних гіперпігментованих плям і рубців, наявних до початку лікування ефлоресценцій).

В групі порівняння «погіршення» не було ідентифіковано в жодному випадку спостереження. Стан «без змін» при легкому ступені тяжкості перебігу вугрової хвороби відмічений у 3 (20,0%) пацієнтів, «покращення» констатоване у 8 (53,3%), а «клінічна ремісія» спостерігалась у 4 (26,7%) хворих. При середньому ступені зазначені результати отримані, відповідно, у 4 (36,3%), 5 (45,6%) та 2 (18,1%) пацієнтів. Звертають на себе увагу і недостатки оптимістичні дані віддаленого спостереження. Зокрема, загострення або рецидиви патологічного процесу зафіксовані у 13 (86,7%) хворих з легким і у 10 (90,9%) – з середнім ступенями тяжкості перебігу дерматозу. Крім того, ці несприятливі явища виникали у переважної більшості хворих протягом першого року після закінчення лікування. Це свідчать про його нестабільну спроможність.

Тому, враховуючи такі досить невтішні результати терапії пацієнтів групи порівняння, хворим основного контингенту призначали, одночасно зі стандартизованими засобами, аутоплазму, збагачену тромбоцитами. Цю базову групу утворили 40 пацієнтів з вугровою хворобою (27 – з легким і 13 – з середнім ступенями тяжкості перебігу дерматозу). Для отримання аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, венозну кров у кількості 20 мл центрифугували при 3200 об./хв. протягом 5 хв. В процесі центрифугування кров розподілялась на 2 основні фракції: еритроцитарно-лейкоцитарний згусток і плазму, яка містить тромбоцити. Потім

шприцем забирали супернатант-тромбоцитарну аутологічну плазму, котра знаходилась у верхній частині пробірки над розподільчим гелем. Її вводили периферичально внутрішньошкірно з розрахунку 0,1 мл на 1 см² поверхні шкіри. Кількість ін'єкцій і процедур залежала від клінічного перебігу вугрової хвороби. При легкому ступені тяжкості перебігу дерматозу проводилось від 16 до 34 інтракутанних введенень, при середньому – від 36 до 54 за 1 сеанс. Кількість процедур коливалась, відповідно, від 5 до 7 та від 6 до 9. Проводились сеанси кожні 7–9 днів.

Встановлено, що PRP – терапія володіє істотним коригуючим впливом на метаболічну активність лейкоцитів периферичної крові. Зокрема, при легкому ступені перебігу вугрової хвороби СЦК фосфоліпідів в нейтрофілах вірогідно зростав, сягаючи фізіологічних коливань – $(2,25 \pm 0,09)$ (до лікування СЦК= $(1,84 \pm 0,06)$; $p < 0,05$; у осіб групи контролю СЦК= $(2,34 \pm 0,07)$; $p > 0,05$). При середньому ступені значення показника, незважаючи на статистично достовірну корекцію, залишались однак поза референтним діапазоном – СЦК= $(1,98 \pm 0,05)$ (до лікування СЦК= $(1,70 \pm 0,10)$; $p < 0,05$; у осіб групи контролю СЦК= $(2,34 \pm 0,07)$; $p < 0,05$). СЦК глікогену в нейтрофілах, незалежно від клінічного перебігу дерматозу, зростав до амплітуди фізіологічних коливань, сягаючи при легкому ступені $(2,37 \pm 0,07)$ (до лікування СЦК= $(2,05 \pm 0,05)$; $p < 0,05$; у осіб групи контролю СЦК= $2,31 \pm 0,08$; $p > 0,05$), а при середньому – $2,20 \pm 0,10$ (до лікування СЦК= $(1,72 \pm 0,12)$; $p < 0,05$; при тих же контрольних значеннях ($p > 0,05$)).

Доведена також вагома модулююча дія PRP-терапії на метаболічну активність моноцитів. Так, вміст фосфоліпідів в цих клітинах при легкому ступені вірогідно зростав, сягаючи значень у осіб групи контролю – СЦК= $(1,21 \pm 0,06)$ (до лікування СЦК= $(0,94 \pm 0,07)$; $p < 0,05$; у осіб групи контролю СЦК= $(1,19 \pm 0,06)$; $p > 0,05$). Дещо уповільнювався цей процес при середньому ступені, оскільки, незважаючи на вірогідну тенденцію до збільшення рівня метаболіту, він залишався поза діапазоном фізіологічних коливань – СЦК= $(0,99 \pm 0,05)$ (до лікування СЦК= $(0,83 \pm 0,04)$; $p < 0,05$; у осіб групи контролю СЦК= $(1,19 \pm 0,06)$; $p < 0,05$). СЦК глікогену, незалежно від клінічного перебігу дерматозу, вірогідно зменшувався до контрольних значень. При легкому ступені СЦК сягав $(0,69 \pm 0,04)$ (до лікування СЦК= $(0,97 \pm 0,06)$; $p < 0,05$; у осіб групи контролю СЦК= $(0,70 \pm 0,03)$; $p > 0,05$), а при середньому – $(0,73 \pm 0,09)$ (до лікування СЦК= $(1,14 \pm 0,05)$; $p < 0,05$; при тих же контрольних значеннях ($p > 0,05$)).

СЦК фосфоліпідів і СЦК глікогену в тромбоцитах вірогідно не змінювались ($p > 0,05$), залишаючись у межах референтних значень ($p > 0,05$). Аналіз клінічної ефективності довів досягнення у хворих основної групи значно кращих, ніж у контингенту порівняння, як найближчих, так і віддалених результатів. Зокрема, стани «погіршення» та «без змін» не були зафіксовані в жодному випадку спостереження, а «покращення» та «клінічна ремісія» констатовані, відповідно, у 5 (18,5%) і 22 (81,5%) пацієнтів з легким ступенем тяжкості перебігу дерматозу та у 2 (15,4%) і 11 (84,6%) – з середнім. Загострення або рецидиви вугрової хвороби зареєстровані у 12 (44,4%) осіб з легким і у 7 (53,8%) – з середнім

ступенями. Слід також відмітити, що у переважної більшості цих пацієнтів зазначені несприятливі явища виникали не раніше, ніж через рік після закінчення лікування, а їх виразність була значно меншою за аналогічні прояви у осіб групи порівняння. Це служить обґрунтуванням доцільності застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, у якості засобу протирецидивної терапії, який слід призначити через 11–12 міс. після закінчення базової санації.

Таким чином, диференційоване використання аутоплазми, збагаченої тромбоцитами значно підвищує ефективність стандартизованого лікування хворих на вугрову хворобу за рахунок різновекторного впливу на метаболічну активність клітин периферичної крові, інтенсивність запального процесу та клінічний перебіг дерматозу.

Література

1. Анфілова М.Р. Небажани явища системних ретиноїдів при лікуванні акне: чого боятися лікар і пацієнт? *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2020. № 3 (78). С. 50–56.
2. Гречанська Л.В., Остапенко С.П. Дерматокосметичні препарати як інтегральний компонент у менеджменті пацієнтів з акне. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2020. № 2 (77). С. 41–46.
3. Карвацька Ю.П., Денисенко О.І. Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2014. № 1 (52). С. 35–40.
4. Коновалова Т.С. Стан мікробіоценозу кишечника у хворих на вугрову хворобу та вплив його порушень на клінічний перебіг дерматозу. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2014. № 1 (52). С. 41–47.
5. Корєцька Е.Ю. Дифференційовані показання і методика комплексної терапії при угревої болєзни, осложненої малласезіозом шкіри. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2014. № 1 (52). С. 52–57.
6. Лалач С.Н., Чубенко А.В., Бабіч П.Н. Статистическі методи в медико-біологіческіх іслєдованіях с іспользованієм Excel. – К.: МОРІОН, 2001. 408с.
7. Лецький В.Б. Цітохіміческі іслєдованія лейкоцитів. Метод. реком. – Л. 1983. 30с.
8. Antologons plasma skin test / B. Nunes-Acevedo, S. Vazques-Cortes, M. Jonzabes-Jutierrez et al. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011. Vol. 106. № 2. P. 175–176.
9. Basak P.Y., Cetin E.S. The effects of systemis isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial bloras in patients with acne vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. Vol. 27. № 3. P. 332–336.
10. Consensus recommendation from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea, parts: a status report on topical agents / J.Q. Del. Rosso, D. Thibontot, R. Jallo et al. *Cutis.* 2013. Vol. 92. № 1. P. 277–284.
11. De Long J.M., Russell R.P., Mazzocca A.D.P latelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 998–1009.
12. Dermal application of nitric oxide in vivo: kinetics, biological responses and therapeutical in humans / C. Oplander, A. Romes, A. Paunel-Jorgulu et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 91. № 6. P. 1074–1082.
13. Kroepfl Y., Emer Y.Y. Combination Therapy for Acne Scarring Personal Experience and clinical Suggestions. *J. Drugs Dermatol.* 2016. Vol. 15. № 11. P. 1413–1419.
14. Shin M.K., Lee J.H., Lee S.J. Platelet rich plasma combinet with fractional baser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol. Surg.* 2012. Vol. 30. № 1. P. 85–88.
15. Uhlenhake E., Yentzes B.A., Feldman S.R. Acne vulgaris and depression. a retrospective examination. *J. Cosmetic. Dermatol.* 2010. Vol. 9. № 1. P. 59–63.

Висновки

З'ясовано, що у пацієнтів з вугровою хворобою спостерігаються різновекторні зміни метаболічної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові, котрі проявляються зменшенням рівня фосфоліпідів в обох клітинних субпопуляціях, асоційованого з глікогеновим дисбалансом.

Визначено, що метаболічна активність тромбоцитарного пулу периферичної крові при вугровій хворобі залишається інтактною, але відбувається перерозподіл кількості гемоелементів з різною насиченістю фосфоліпідами та глікогеном.

Доведено, що застосування комплексної терапії хворих на вугрову хворобу з використанням, на фоні стандартизованих засобів, аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, дозволяє суттєво покращити як найближчі, так і віддалені результати лікування за рахунок істотної корекції метаболічної активності лейкоцитів периферичної крові.

References

1. Anfiova M. (Ne)bazhani yavyscha systemnykh retinoidiv pry likuvanni akne: choho boiatsia likar i patsient? (Adverse effects of systemic retinoids in the treatment of acne: what are the doctor and the patient afraid of?) *Ukr. J. Dermatol., Venerol., Kosmetol.* 2020; 3 (78):50–56. [In Ukr.]
2. Grechanska L., Ostapenko S. Dermatokosmetichni preparaty yak intehrainnyi komponent u menedzhmentі patsientiv z akne (Dermatocosmetics as an integral component in the management of acne patients). *Ukr. J. Dermatol., Venerol., Kosmetol.* 2020; 2 (77):41–46. [In Ukr.]
3. Karvatska Y., Denisenko O. Stan systemnoho imunitetu u khvorykh na vulharni vuhry z ryznym stupenem zmin biotsenozu porozhnyny tovtstoi kysky (The state of systemic immunity in patients with acne vulgaris with varying degrees of changes in the biocenosis of the colon). *Ukr. J. Dermatol., Venerol., Kosmetol.* 2014; 1(52):35–40 [In Ukr.]
4. Konovalova T. Stan mikrobiotsenozu kyshechnyka u khvorykh na vuhrovu khvorobu ta vplyv yoho porushen na klinichnyi perebih dermatozu (The state of intestinal microbiocenosis in patients with acne and the impact of its disorders on the clinical course of dermatosis). *Ukr. J. Dermatol., Venerol., Kosmetol.* 2014; 1(52): 41–47 [In Ukr.]
5. Koretskaya E. Differencirovannye pokazaniya i metodika kompleksnoy terapii pry ugrevoj bolєzni, oslozhnennoy malasseziozom kozhi (Differentiated indications and methods of complex therapy for acne complicated by skin malassezia). *Ukr. J. Dermatol., Venerol., Kosmetol.* 2014; 1 (52): 52–57 [In Ukr.]
6. Lapach S., Chubenko A., Babich P. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem Excel (Statistical methods in medical and biological research using Excel). – K.: MORION, 2001. 408p. [In Ukr.]
7. Letsky V. Citohimicheskіe іslєdovaniya lejkoцитov: Metod. reком. (Cytochemical studies of leukocytes). – L. 1983. 30p. [In Ukr.]
8. Kroepfl Y., Emer Y.Y. Combination Therapy for Acne Scarring Personal Experience and clinical Suggestions. *J. Drugs Dermatol.* 2016; 15(11):1413–1419.
9. Basak P.Y., Cetin E.S. The effects of systemis isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial bloras in patients with acne vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(3):332–336.
10. De Long J.M., Russell R.P., Mazzocca A.D.P latelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012; 28(7): 998–1009.
11. Del. Rosso J.Q., Thibontot D., Jallo R. et al. Consensus recommendation from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea, parts: a status report on topical agents. *Cutis.* 2013; 92(1): 277–284.
12. Nunes-Acevedo B., Vazques-Cortes S., Jonzabes-Jutierrez M. et al. Antologons plasma skin test. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (2):175–176.
13. Oplander C., Romes A., Paunel-Jorgulu A. Et al. Dermal application of nitric oxide in vivo: kinetics, biological responses and therapeutical in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91(6):1074–1082.
14. Shin M.K., Lee J.H., Lee S.J. Platelet rich plasma combinet with fractional baser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol. Surg.* 2012; 30(1):85–88.
15. Uhlenhake E., Yentzes B.A., Feldman S.R. Acne vulgaris and depression. a retrospective examination. *J. Cosmetic. Dermatol.* 2010; 9 (1):59–63.

PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS WITH ACNE, TAKING INTO ACCOUNT THE METABOLIC ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD CELLS

Svirid S.G., Bardov P.V., Naumova L.A., Svirid-Dzyadikovich A.S.

Bogomolets National Medical University

Abstract

Objective – to increase the effectiveness of treatment of patients with acne, taking into account the peculiarities of the metabolic activity of leukocytes and peripheral blood platelets through the use of pathogenetic therapy.

Materials and methods

Under our supervision there were 66 patients with acne (39 women and 27 men) aged 18 to 40 years. The duration of the disease ranged from 6 months. up to 14 years old. 42 (63,6%) patients were diagnosed with a mild degree of severity of the course of dermatosis, and in 24 (36,4%) – moderate. In most patients, the pathological process covered two or three topographic areas, that is, it tended to spread.

The content of phospholipids and glycogen in neutrophils, monocytes and platelets of peripheral blood was determined by calculating the average cytochemical coefficient (MCC). The control group consisted of 20 healthy individuals.

Results and discussion

It is proved that in patients with acne there is a probable decrease in the level of phospholipids in peripheral blood neutrophils, which is more pronounced in the moderate severity of the pathological process.

The obtained data indicate, respectively, a violation of the structural integrity and inhibition of the energy potential of granulocytes.

The content of phospholipids in peripheral blood monocytes was also likely to decrease, more significantly at moderate severity of acne. However, the vector of changes in glycogen levels in these cells had the opposite direction.

The results led us to the adjuvant use of platelet-enriched autoplasm, which has a wide range of modulating effects.

Conclusions

It has been found that in patients with acne, there are various vector changes in the metabolic activity of peripheral blood monocytes, which are manifested by a decrease in phospholipids, combined with an increase in glycogen content, which characterizes the development of intracellular imbalance.

It was determined that the metabolic activity of the platelet pool of peripheral blood in acne remains intact, but there is a redistribution of the number of hemoelements with different saturation of phospholipids and glycogen.

It is proved that the use of complex therapy of patients with acne using, against the background of standardized drugs, autoplasm enriched with platelets, can significantly improve both short-term and long-term treatment results by significantly correcting the metabolic activity of peripheral blood leukocytes.

Key words: acne, phospholipids, glycogen, PRP therapy.

Відомості про авторів:

Свирид Сергій Григорович – доктор мед. наук, професор кафедри дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

E-mail: svirid.s.g@gmail.com

Бардов Павло Васильович – канд. мед. наук, доц. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Наумова Людмила Олександрівна – канд. мед. наук, асистент кафедри дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Свирид-Дзядикевич Олександра Сергіївна – канд. мед. наук, асистент кафедри дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Визначення фронтальної фіброзної алопеції в групі рубцевих алопецій

Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко

Національний медичний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика

Резюме. Стаття представляє випадки фронтальної фіброзної алопеції в двох постменопаузальних жінок. Фронтальна фібозна алопеція характеризується прогресуючим процесом облісіння по передньолобній лінії росту волосся. Захворювання також може проявлятися у втраті брів та волосся на кінцівках. Золотим стандартом, але не ідеальним, в діагностиці фронтальної фіброзної алопеції є гістопатологія.

Ключові слова: фронтальна фібозна алопеція, втрата волосся, рубцеві алопеції, плаский лишай, синдром Грехема-Літтля-Лассюера.

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-26-29

На сьогодні різноманітні захворювання волосся відокремлені в класифікацію, яка перш за все допомагає визначенню сутності патології в кожному окремому випадку та чітко сприяє не завжди легкій диференційній діагностиці цих станів. Оскільки в цій публікації мова йде про рубцеві алопеції, то, зупиняючись на сучасних поглядах на захворювання волосся, перш за все відзначу перелік рубцевих алопецій. Загалом всі захворювання волосся поділяють на: гіпертрихоз (локалізовані та дифузні) та алопеції. Алопеції можуть бути локалізовані та дифузні, та вони ще поділяються на нерубцеві та рубцеві. До того ж, алопеції можуть бути частковими та повними.

Крім звичного для нас слова «алопеція», в літературі зустрічаємо досить різноманітні терміни у визначенні певних груп цих захворювань. Таким чином, в номенклатурі алопецій зустрічаємо наступне: atrichosis або atrichia (атрихоз чи атрихія), hypotrichosis (гіпотрихоз вроджений), effluvium (раптова втрата волосся), anagen effluvium (втрата волосся в фазі росту), telogen effluvium (втрата волосся в фазі відпочинку), alopecia (набута втрата волосся), яка може бути частковою чи повною, рубцевою та нерубцевою [2, 15].

Рубцеві алопеції, в свою чергу, можуть бути локалізованими або дифузними. До дифузних рубцевих алопецій відносять псевдопелладу Брока (Pseudopelada Brocq) та кератоз фолікулярний (Keratosis spinulosa decalvans). Нам бажано зупинитись на рубцевих локалізованих алопеціях. До таких відносять червоний плаский лишай скальпа (Lichen planopilaris), фронтальну фіброзну алопецію (Frontal fibrosing alopecia), хронічний шкірний еритематоз (Erythematosis chronic), рубцеві прояви після тяжких інфекцій шкіри волосистої частини голови (глибока трихофітія, масивні фолікуліти, Herpes), фізичні, хімічні та механічні алопеції, вроджена аплазія шкіри (Aplasia cutis), юнкціональний бульбозний епідермоліз (Epidermolysis bullosa junctional).

Lichen planopilaris (LPP) – червоний плаский лишай волосистої частини голови зустрічається переважно у жінок. В 50% випадків захворювання може розвиватись в ділянці брів, слизових оболонок, нігтів. Етіологія невідома, але найчастіше процес відносять до (Lichen planus) червоного лишая. Зміни відбуваються повільно або гостро. Переважно спостерігається декілька різноманітних ділянок часткової втрати волосся із перифолікулярною еритемою, фолікулярними шипами та рубцями. Картина втрати волосся змушує думати і про центральну центробіжну рубцеву алопецію, псевдопелладу Брока. Вважають, що діагноз LPP не може спиратись тільки на клінічні прояви. Досить часто ця хвороба скальпа переважно має перебіг без суб'єктивних скарг, але можуть бути незначний свербіж та відчуття стягнутості шкіри. В якійсь мірі допомагає в діагностиці те, що у цих хворих існують прояви червоного плаского лишая на інших ділянках шкіри, на слизовій оболонці.

Досить умовна назва Frontal fibrosing alopecia – фронтальна фібозна алопеція (ФФГ) вперше з'явилась в 1994 році при описі стану шкіри волосистої частини голови у австралійських жінок. Жінки, по опису Kossard S. (1994), були похилого віку (в середньому 67 років) із прогресуючим облісінням на лобі вздовж передньої лінії росту волосся та на бровах [9]. У деяких хворих можуть бути поодинокі папули на обличчі, червоні крапки в ділянці брів [9, 13]. Фронтальна фібозна алопеція прогресує повільно. Увага до цієї патології зросла останнім часом. Деякі автори приводять спостереження за клінічними випадками, які спирались на незвичні ситуації: сімейні випадки, поява захворювання після пересадки волосся при андрогенетичній алопеції, менопаузальний період у жінок [2, 10, 17]. З цим пов'язані труднощі моніторингу в процесі лікування. Чітка причина цього облісіння досі не з'ясована [3]. Зауважимо, що гістологічна картина ФФГ досить схожа на картину при Lichen planopilaris. Разом з тим, при ліхені зазвичай

відсутні запальні ознаки в міжфолікулярній дермі [3, 5]. В літературі зустрічаються пропозиції вивчати динаміку процесу із залученням когерентної томографії [14]. Завдяки цій методиці показаний розвиток захворювання від запального до рубцевого із прогресуючим зменшенням щільності судин поверхневих сполук та прогресуючим збільшенням васкуляризації глибоких сполук. Важко пояснити неоваскуляризацію при збільшеному судинному скупченні в запальній стадії. Такі процеси, які відзначають при фронтальній фіброзній алопеції, спостерігають як при ішемічних захворюваннях, так і як результат запалення. В рубцевій стадії захворювання поверхневі судини дерми облітеровані, що призводить до розширення глибоких судин. Найчастіше клінічні та патогістологічні ознаки фронтальної фіброзної алопеції невеликі, схильні до дифузного прояву та їх порівнюють із досить схожим рубцевим процесом при червоному пласкому лишай волосистої частини голови.

Припускають деяку схожість червоного плаского лишая (*lichen ruber planus* – LPP) із синдромом Грехем-Літтля-Лассюера (*Graham-Little-Piccardi-Lassauer*). Синдром рідко зустрічається, та його ознаками є поєднання рубцевої алопеції волосистої частини голови, нерубцевої втрати волосся в пахвовій та лобковій ділянках та згрупованих шиповидних фолікулярних папул схожих на *lichen spinulosus* (або *keratosis pilaris*) шкіри тулуба та кінцівок.

Наступну патологію – псевдопелладу Брока, розглядають як рубцеву алопецію неясної етіології. Клінічно в ранній стадії спостерігають маленькі атрофічні ділянки, переважно на потилиці та темені, схильні до злиття, що з часом нагадує «сліди на снігу». Фолікули не визначаються, поверхня гладка, блискуча, іноді турбує свербіж.

При хронічному шкірному еритематозному вовчаку в помітна еритема, фолікулярні корки та лущення. З часом визначається гіпопигментація, атрофія та рубцева алопеція. Гістологічно лімфоцитарний інфільтрат навколо залишків фолікулів, епідермальна атрофія, відкладення муцину. Слід цей процес не ізолювати від загальної патології при хронічному еритематозі.

Іноді до рубцевих алопецій відносять ще таке захворювання, як підриваючий фолікуліт. Підриваючий фолікуліт – це рубцева алопеція із фолікулярним запаленням та зазвичай із пустулами. Дискусійною залишається думка відносно того, первинну або вторинну роль відіграють в патогенезі цієї патології бактерії. Можливо проявляє себе реакція гіперчутливості до персистуючих бактеріальних антигенів і, до речі, яка відрізняється аутоагресивною імунною відповіддю. Клінічно при цій патології характерні пустули, рубцювання іноді на тлі себореї. Гістологічно – щільний нейтрофільний інфільтрат із деструкцією фолікулів. Ультруралью часто ідентифікують *Staphylococcus aureus*. Біопсія дозволяє виключити червоний вовчак. Лікування включає антибіотикотерапію (ріфампіцин, кларитроміцин), метронідазол, іноді пульстерапія преднізолону із ізотретіноїном.

Слід згадати ще одне захворювання групи рубцевих алопецій – фолікулярний муциноз (муцинозна алопеція). При цьому процесі переважно використовують термін – фолікулотропний грибоподібний мікоз (*folliculotropic mycosis fungoides*). При муцинозній алопеції

розрізняють дві форми: гостра та хронічна. При гострій формі виявляють нечіткі плями без волосся діаметром 2–5 см. Зазвичай спостерігають цю форму у дітей та молодих людей. Процес припиняється через 1–2 роки. При хронічній формі на розгинальних поверхнях кінцівок та на тулубі з'являються кератотичні папули. Такі прояви супроводжують обов'язкове облисіння. Гістологічно – фолікулотропний Т-клітинний інфільтрат.

Мета – підвищити обізнаність лікарів та медичного персоналу щодо фронтальної фіброзної алопеції.

За останні 3 місяці звернулись дві хворі, яким встановлений діагноз фронтальної фіброзної алопеції. Вважаємо, що історії хвороби в них дуже характерні для досить складного навіть для патогістолога розмежування подібних за клінічною картиною дифузних рубцевих алопецій.

Перший випадок. Хвора 42 років від народження звернулась із скаргами на випадіння волосся в передньо-лобній зоні (рис. 1). Звернулась до дерматолога, який поставив діагноз фронтальної фіброзної алопеції, призначив препарат роаккутан, який хвора вже приймала 7 місяців на тлі постійного прогресування. При огляді: межа росту волосся піднята, на шкірі передньої частини волосся окремі фокусно розміщені невеликі (до 1 мм) червоні плями, брови та вії збережені. Суб'єктивно відчуття стягнутості. Для вирішення питання діагнозу взята біопсія із наступними питаннями – *Lichen planopilaris*? Фронтальна фіброзна алопеція? Муцинозна алопеція? Патогістологічне дослідження. У матеріалі 2 панч-біоптата шкіри вертикальної орієнтації, з мінімальною кількістю підшкірної жирової клітковини. Будова обох біоптатів однакова. Епідерміс без особливостей. Папілярний шар дерми дещо гомогенізований. У ретикулярній дермі ділянки слабо вираженого перифолікулярного концентричного фіброзу. Загальна кількість волоссяних фолікулів у обох біоптатах – 13. Усі фолікули в стадії анагену. Периаднексальна жирова клітковина збережена. Висновок: морфологічна. Не виключається початкова стадія розвитку фронтальної фіброзуючої алопеції. Ознак муцинозної алопеції, *Lichen planopilaris* не виявлено.

Другий випадок. На консультацію звернулась жінка 51 року, в якої виникли проблеми з волоссям 4 роки тому – волосся на лобній ділянці волосистої частини голови ставало рідшим (рис. 2). Перш за все жінка почала користуватись послугами косметологів: масаж, мезотерапія. Через деякий час порідшали бокові ділянки брів, значно збільшилась площа лобу, межа росту волосся відійшла. Крім того, серед волосин на лобі стали помітними червоні ізольовані «крапки». Суб'єктивні скарги у вигляді відчуття стягнутості шкіри з'явилися згодом. Із анамнезу слід відзначити, що в неї вже на протязі 5 років був стійкий клімакс. При детальному обстеженні патології з боку щитоподібної залози не виявлено. В жовтні минулого року хвора звернулась до дерматолога, який призначив патогістологічне дослідження.

Наводимо випис з патогістологічного заключення: «Предметом патогістологічного дослідження є один примірник панч-біопсії, який був підданий HoVert – техніці. Гістологічною ознакою в примірнику є алопеція, така, що рубцюється, тобто фронтальна фіброзна алопеція. В цьому препараті біопсії були встановлені приблизно 4 неушкоджених фолікула. Були помітні



Рис. 1. Хвора, 42 роки. Д-з: Фронтальна фіброзуюча алопеція

З термінальних анагенових фолікула. На термінальному телогеновому фолікулі опізнані вертикальні частки епідермісу та поверхневої дерми, які показали перифолікулярний лімфоцитарний інфільтрат, що пов'язаний із ліхеноїдними змінами. Горизонтальні зрізи також демонструють в деяких фолікулах перифолікулярну ліхеноїдну лімфоцитарну інфільтрацію, пов'язану із судинними змінами в довкіллі корневого волосяного мішечка. В повній мірі встановлені дані в цьому препараті є схожими на фронтальну фіброзну алопецію. Сходні гістологічні зміни можуть бути при Lichen planopilaris. Рекомендується клінічна кореляція. PAS-препарат є негативний до грибів. Заключення: Це невизначене утворення в найбільшому ступені має відношення до фронтальної фіброзної алопеції».

Слід підкреслити, що хвора в період обстеження проживала в США і тому це заклучення викликало неабиякий інтерес в плані трактовки патології шкіри. Викликає схвалення натяк на схожість фронтальної фіброзної алопеції та червоного плаского лишая волосистої частини голови. Тому висновок: «Рекомендується клінічна кореляція» написаний обережно, із повагою до клінічних ознак та співпадає із сучасним поглядом на схожість патології при означених двох захворюваннях, які в підсумку мало відрізняються патогістологічно

Література

1. Cerqueira E., Valente N., Sotto M., Romiti R. Comparative analysis of immunopathological features of lichen planopilaris and female patients with frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology* 2016. № 8. P. 197–202.
2. Familial frontal fibrosing alopecia / C. Tziotziou, D.A. Fenton, C.M. Stefanato et al. *J Acad Dermatol*. 2015. jul. Vol. 73. № 1. P. e37.
3. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients / S. Vano-Galvan, A.M. Molino-Ruiz, C. Serrano-Falcon et al. *J Am Acad Dermatol* 2014. Vol. 70. P. 670–675.
4. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases / V. Kanti., A. Constantinou, P. Reygarne P., J. Vogt, Kottner, U. Blume-Peytavi *J EADV*. 2019. Vol. 33. P. 1976–1983.
5. Glabellar rddots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement / R. Pirmez, A. Donati, N.S. Valente, C.T. Sodre, A. Tosti *Arch Dermatol*. 2014. Vol. 147. P. 745–746.
6. Ho A. Shapiro. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: A review and clinical approach. *J Acad Dermatol*. 2018. Vol. 81. P. 568–80.
7. Imhof R., Tolkachjov S.N. Optimal management of frontal fibrosing alopecia: A practical guide. *Clinic Cosmet Investig Dermatol*. 2020. Vol. 13. P. 897–910.
8. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment / A. Anzai, A. Donati, N.Y. Valente, R. Romiti, A. Tosti *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175. P. 1099–1101.
9. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alpecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994. Vol. 130. P. 770–774.



Рис.2. Хвора, 51 рік. Д-з: Фронтальна фіброзуюча алопеція

одне від одного. В результаті, спираючись на кваліфіковане заклучення, дерматолог підтвердив діагноз «фронтальна фіброзна алопеція» та призначив наступне лікування: топічно міноксидил, декілька місцевих ін'єкцій флостерону. Через півроку лікування процес не зупинився.

Тому було доречним ознайомитись в сучасною літературою, в якій пропонують методи лікування фронтальної фіброзної алопеції. На сьогодні чіткий протокол лікування фронтальної фіброзної алопеції не розроблений. В більшості пропозицій пропонують лікування за протоколом лікування плаского лишая: антималярійні препарати, кортикостероїди (внутрішньошкірно, орально та топічно). Інші пропозиції віднесені до категорії «анекдотичних» та «неконтрольованих»: орально циклоспорин, орально міфенолату мофетин, метотрексат. Крім того в деяких публікаціях пропонується схема, яка майже в повній мірі дублює протокол лікування андроген етичної алопеції – фінастерид, дутастерид, кортикостероїди, гідроксихлороквін, міноксидил [7, 11, 12].

Невизначеність методів лікування фронтальної фіброзної алопеції спонукала віднести до менеджменту в хворих як до протоколу лікування захворювань із схильністю до формування атрофії шкіри, тобто на прикладі лікування склероатрофічного лічена.

References

1. Cerqueira E., Valente N., Sotto M., Romiti R. Comparative analysis of immunopathological features of lichen planopilaris and female patients with frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology* 2016; 8: 197–202.
2. Tziotziou C., Fenton D.A., Stefanato C.M. et al. Familial frontal fibrosing alopecia. *J Acad Dermatol* 2015 jul; 73(1): e37.
3. Vano-Galvan S., Molino-Ruiz A.M., Serrano-Falcon C. et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 670–675.
4. Kanti V., Constantinou A., Reygarne P., Vogt, Kottner J., Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J EADV* 2019; 33: 1976–1983.
5. Pirmez R., Donati A., Valente N.S., Sodre C.T., Tosti A. Glabellar rddots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol* 2014; 147: 745–746.
6. Ho A. Shapiro. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: A review and clinical approach. *J Acad Dermatol*. 2018; 81: 568–80.
7. Imhof R., Tolkachjov S.N. Optimal management of frontal fibrosing alopecia: A practical guide. *Clinic Cosmet Investig Dermatol*. 2020; 13: 897–910.
8. Anzai A., Donati A., Valente N.Y., Romiti R., Tosti A. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1099–1101.
9. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alpecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol* 1994; 130: 770–774.
10. Kossard S., Shiell R.C. Frontal fibrosing alopecia developing after hair transplantation for androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2005 April; 44(4): 321–323.

10. Kossard S., Shiell R.C. Frontal fibrosing alopecia developing after hair transplantation for androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 2005. April. Vol. 44. № 4. P.321–323.
11. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia as model epithelial stem cell diseases / M. Harries, F. Jimenez, A. Izeta et al. *Trends Mol Med.* 2018. Vol. 24. P. 435–480.
12. Lorizzo M., Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019. Vol.20. P. 379–390.
13. Moreno-Arrones O., Saceda-Corralo D., Fonda-Pascual P., Rodrigues-Barata A. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification *EADV.* 2017. Vol. 31. P. 1739–1745.
14. Optical coherence tomography for investigation of frontal fibrosing alopecia/ N.E. Vazquez-Herrera, A.E. Eber, M.A. Martinez-Velasco, M. Perper, J. Cervantes et al. *JEADV.* 2018. Vol.32.№ 2. P. 318–322
15. Sterry W., Paus R., Burgdorf W. Diseases of the hair and scalp. In: *Dermatology.* Thieme; 2005. P. 495–518.
16. Strazzulla I., Avila L., Li X., Shapiro J. Prognosis, treatment and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: retrospective review of 92 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018.Vol.78. P. 203–205.
17. Tosti A., Piraccini B.M., Iorizzo M., Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in post menopausal women. *J Am Acad Dermatol.*2005. Vol. 52. P. 55–60.
11. Harries M., Jimenez F., Izeta A. et al. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia as model epithelial stem cell diseases. *Trends Mol Med* 2018; 24: 435–480.
12. Lorizzo M., Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 379–390.
13. Moreno-Arrones O., Saceda-Corralo D., Fonda-Pascual P., Rodrigues-Barata A. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification *EADV* 2017; 31: 1739–1745.
14. Vazquez-Herrera N.E., Eber A.E., Martinez-Velasco M.A., Perper M., Cervantes J. et al. Optical coherence tomography for investigation of frontal fibrosing alopecia./ *JEADV* 2018; 32; 2: 318–322
15. Sterry W., Paus R, Burgdorf W.. Diseases of the hair and scalp. In: *Dermatology.* Thieme; 2005: 495–518.
16. Strazzulla I., Avila L., Li X., Shapiro J. Prognosis, treatment and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: retrospective review of 92 cases. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 203–205.
17. Tosti A., Piraccini B.M., Iorizzo M., Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in post menopausal women/ *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 55–60.

DEFINITION OF FRONTAL FIBROSING ALOPECIA IN THE GROUP OF SCARRING ALOPECIAS

Kaliuzhna L. D., Petrenko A. V.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Abstract. The paper presents the cases of frontal fibrosing alopecias in two postmenopausal women. Frontal fibrosing alopecia is a lymphocytic cicatricial alopecia characterized by progressive recession of the frontotemporal hairline. The disease also commonly causes loss of the eyebrows and loss of hair on the extremities. Histopathology is the gold-standard for diagnosis but not ideal for monitoring given the invasive nature.

Key words: frontal fibrosing alopecia, effluvium, scarring alopecias, lichen planus, Graham-Little-Piccardi-Lassauer syndrome.

Відомості про авторів

Калюжна Лідія Денисівна – д-р мед. наук, професор, професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного медичного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ. lidia.derm@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0425-8194>

Петренко Анастасія Вадимівна – канд. мед. наук, асистент кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного медичного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ. anastasiia.v.petrenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3324-4912>