

доказательной мировой и отечественной медицины. Значительное внимание уделено стратегии лечения посттравматического стрессового расстройства. Анализ научных публикаций с использованием зарубежного опыта позволяет сделать вывод, что в менеджменте посттравматического стрессового расстройства преимущества предоставляются в первую очередь психологическим интервенциям. Фармакотерапия рекомендована лишь в случаях недостаточной эффективности психологических методов или наличии устойчивой коморбидной патологии.

Summary

CHALLENGES IN DIAGNOSIS, DEVELOPMENT AND THERAPY OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Halchenko A.

Key words: post-traumatic stress disorder, comorbidity, PTSD management, cognitive-behavioural therapy, pharmacotherapy.

A systematic review of modern clinical and research literature has been conducted in order to highlight the issue of post-traumatic disorder. This question has been discussed actively in Ukraine for the last few years. The existing socio-political situation in our country is characterized by a high level of tension of psychic stress adaptive mechanisms that significantly impairs the mental health of the population. Internally displaced people, servicemen, as well as their family members constitute a risk group for the development of mental disorders, and in particular post-traumatic stress disorder. Such patients require professional comprehensive care, but the fact of stigma and lack of psychological education and information makes them to search for medical aid at general practitioners. Comorbidities disguise the true cause of maladaptation that leads to the ineffectiveness of the treatment. Therefore, this article highlights some important aspects of diagnosis of the disorder, its mechanisms of the development, differentiation, taking into account the comorbidities, the peculiarities in choosing therapeutic options based on the evidences of national and international medical science. Considerable attention has been paid to strategies for the management of post-traumatic stress disorder. Analysis of research publications allows us to conclude that in the management of post-traumatic stress disorder benefits are primarily given to psychological interventions. Pharmacotherapy is recommended only in cases of insufficient effectiveness of psychological methods or the presence of stable comorbidity.

УДК 616.5-004-092:611-018.74:616-008.6

Ємченко Я.О.

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ СКЛЕРОДЕРМІЇ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Одне із перших місць по частоті захворюваності серед системних дерматозів займає склеродермія. Незважаючи на відсутність офіційних статистичних даних, можна стверджувати, що хворих на склеродермію останнім часом стає все більше і протікає це захворювання агресивніше. Дане захворювання характеризується системним прогресуючим ураженням сполучної тканини з переважанням фіброзно-склеротичних і судинних змін, які проявляються поширеними вазоспастичними розладами та ураженням мікроvasкулярних структур за типом облітеруючого ендартеріоліта, інтимальною проліферацією гладком'язових клітин, потовщенням стінки та звуженням судин, мікротромбозами, а також периваскулярною і тканинною інфільтрацією мононуклеарними лейкоцитами. Одночасно розвиваються внутрішньосудинні зміни: агрегація і адгезія тромбоцитів, активація плазмових факторів VII і VIII, вивільнення вазоактивних амінів, гіперкоагуляція, мікротромбози, які посилюють локальну ішемію. Активізовані при «коагуляційному каскаді» медіатори підсилюють деструкцію ендотелію, підтримуючи цикл ушкодження і подальшої репарації судинної стінки з редуплікацією базальних мембран, інтимальною проліферацією гладком'язових клітин, а колаген, який знову надходить у циркуляцію, сприяє розвитку гемореологічних і імунних порушень. Розвивається характерна склеродермічна мікроангіопатія, органічно пов'язана з патологією метаболізму сполучної тканини. Таким чином, в основі патогенезу склеродермії лежить складна взаємодія між дисфункцією ендотеліальних клітин і пошкодженням мікросудинного русла, запаленням, аутоімунними реакціями і активацією фібробластів, що призводять до підвищеного синтезу колагену і порушень в метаболізмі позаклітинного матриксу.

Ключові слова: склеродермія, патогенез, імунітет, дисфункція ендотелію.

За останнє десятиліття істотно розширилися уявлення про системні захворювання сполучної тканини, серед яких одне із перших місць по частоті займає склеродермія. Первинна захворюваність становить 2,7–12 випадків, поширеність — 4–126 випадків на 1 млн населення. Захворювання частіше виникає у віці 30–50 років, жінки хворіють у 3–7 разів частіше, ніж чоловіки.

Незважаючи на відсутність офіційних статистичних даних, можна стверджувати, що хворих на склеродермію стає все більше і протікає це захворювання агресивніше [1]. Можливо, це пов'язано з недотриманням норм диспансеризації і термінів лікування [2]. В свою чергу захворювання характеризується системним прогресуючим ураженням сполучної тканини з переважанням

фіброзно-склеротичних і судинних змін, які проявляються поширеними васопластичними розладами та ураженням мікроваскулярних структур за типом облітеруючого ендартеріоліта, інтимальною проліферацією гладком'язових клітин, потовщенням стінки, звуженням судин, мікротромбозами, а також периваскулярною і тканинною інфільтрацією мононуклеарними лейкоцитами [3]. Причини розвитку склеродермії пов'язують головним чином з гіпотезами обмінних, судинних та імунних порушень. На виникнення обмеженої склеродермії (ОСД) впливають також порушення вегетативної нервової системи і нейроендокринні розлади. Прийнято розглядати обмежену склеродермію як своєрідне аутоімунне захворювання, в основі якого лежать аутоімунні і запальні реакції на різні антигени. Також в патогенезі склеродермії припускається роль генетичного, інфекційних (вірусних), хімічних та біологічних факторів, що сприяють реалізації генетичного дефекту. Характер перебігу системної склеродермії (ССД), вісцеральні ушкодження асоціюються з певними антигенами. Згідно з сучасними уявленнями, основою патогенезу ССД є порушення взаємодії між ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судинної стінки, фібробластами, макрофагами, моноцитами, Т- і В-лімфоцитами, тучними клітинами. Порушується взаємодія як між цими клітинами, так і з компонентами матриксу сполучної тканини. Встановлені порушення гуморального і клітинного імунітету у хворих склеродермією частіше реєструвалися у жінок. Клітинний імунітет у жінок, на відміну від його гуморальної ланки, менш активний в порівнянні з чоловічим. Зниження клітинного імунітету, особливо його супресорної ланки, при підвищенні активності гуморального імунітету призводить до того, що у жінок набагато частіше, ніж у чоловіків, розвивається аутоімунний процес. Простежується зв'язок склеродермії з вагітністю та менопаузою [4]. В останні роки з'явилися дослідження про участь естрогенів і прогестерону, а також деяких інших гормонів в реакційній синтезу колагену та інших компонентів сполучної тканини. Особливе патогенетичне значення при склеродермії надають змінам мікроциркуляції, які найбільш виражені в період менопаузи. В їх основі лежать ураження переважно стінок дрібних артерій, артеріол і капілярів, проліферація і деструкція ендотелію, гіперплазія інтими [5]. Мікроциркуляторне русло відіграє роль органу-мішені, де відбувається контакт з пошкоджуючим фактором та розвиваються патологічні процеси.

Вже на ранніх етапах хвороби спостерігається генералізована васкулопатія, прогресування якої призводить до фіброзної гіперплазії інтими, фіброзу адвентиції, різкого звуження та/або облітерації судин із подальшою ішемією. Припускається, що пошкодження ендотелію мікросудин асоціюється з аутоімунними та запальними реакціями. Наслідок цих процесів — активація фіб-

робластів — головна подія розвитку фіброзу. Активовані фібробласти в пошкоджених тканинах трансформуються в міофібробласти, що починають синтезувати білки екстрацелюлярного матриксу в надлишковій кількості, що завершується фіброзуванням тканин та органів. Таким чином, стадійний перебіг ССД закономірно призводить до розвитку необоротних поширених фіброзних змін, які визначають високу інвалідизацію хворих та загальний несприятливий прогноз захворювання [5;6].

Дефіцит оксиду азоту (NO) є однією з визначальних ланок ендотеліальної дисфункції. NO являє собою сигнальну молекулу, що бере участь у регуляції ряду фізіологічних процесів, таких як розширення кровеносних судин, передача нервових імпульсів та імунна відповідь. Роль NO в підтриманні судинного гомеостазу полягає в регуляції судинного тону, проліферації, апоптозі, регуляції оксидантних процесів, має ангіопротективні властивості [7], відповідає за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules-1 — молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules-1 — молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) та тканинного фактору; інгібування вивільнення хемокінів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарний хемотаксичний фактор 1-го типу), блокує агрегацію тромбоцитів та здійснює фібринолітичний ефект [8].

Згідно з сучасними поглядами, судинний ендотелій представлений високоспеціалізованим метаболічно активним монослоєм клітин, що вистилають внутрішню поверхню серця та судин та дифузно розсіяний по всіх тканинах. Унікальне розташування клітин ендотелію на кордоні між циркулюючою кров'ю і тканинами робить їх найуразливішими для різних патогенних факторів, що знаходяться в системному і тканинному кровотоці. Ендотеліальні клітини, специфічно реагуючи на різні молекулярні сигнали, виконують різноманітні функції, регуляцію тону судин (секреція вазоактивних регуляторів), підтримання їх анатомічної будови (синтез та інгібування факторів проліферації) та гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (продукування про- та протизапальних факторів). Реактивні вільні радикали, циркулюючі імунні комплекси, гіперхолестеринемія, високий гідростатичний тиск призводять до дисфункції ендотелію, як ендокринного органа, і прискореного розвитку ангіопатій [9].

Дисфункція ендотелію характеризується дисбалансом вазодилатуючих (NO, простагландин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид С-типу та ін.) та вазоконстрикторних (ендотелін-1, тромбоксан А2, простагландин H2) субстанцій. Під впливом різних пошкоджуючих факторів здатність ендотеліальних

клітин вивільняти релаксуючі фактори зменшуються, відбувається поступове виснаження компенсаторної дилатуючої здатності судин, а утворення судинозвужуючих факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан ендотеліальної дисфункції [10;11]. Системна вазомоторна ендотеліальна дисфункція є показником ризику розвитку серцево-судинних катастроф та визначає розвиток, клінічні прояви та прогноз при ССД.

Розвитку фіброзу при ССД передують ураження дрібних артерій, артеріол та капілярів шкіри, шлунково-кишкового тракту, нирок, серця, легень. При цьому порушується регуляція кровотоку і розвивається синдром Рейно, який може бути першою ознакою захворювання. Після пошкодження ендотелію та базальної мембрани відбувається потовщення інтими, звуження просвіту судин та їх облітерація. Прогресування цих порушень призводить до зменшення кількості дрібних судин, що спричинює хронічну ішемію шкіри та внутрішніх органів. При капіляроскопії нігтьових валиків виявляють зменшення числа капілярів, а також розширення та звивистість капілярів, що залишилися. Розростання та розширення неушкоджених капілярів шкіри призводить до появи телеангіектазій [9].

Ушкодження ендотелію при ССД пояснюють різними причинами. У сироватці деяких хворих на ССД присутній транзим А — фермент із групи серинових протеаз, що секретується активованими Т-лімфоцитами і розщеплює колаген IV типу, викликаючи таким чином пошкодження базальної мембрани судин. Крім того, сироватка деяких хворих на ССД пошкоджує ендотелій через опосередковані механізми антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Можливо також, що в пошкодженні ендотелію та розвитку фіброзу бере участь фактор некрозу пухлини.

Певну роль відіграє і судинний спазм, оскільки відновлення кровотоку, що настає за ним, може запускати механізми, які призводять до фіброзу та оклюзії судин. У розвитку судинного спазму беруть участь вазоактивні речовини. Так, при охолодженні з ендотеліальних клітин хворих ССД вивільнюється ендотелін-1, що звужує судини, стимулює скорочення гладких м'язів, активує фібробласти. Судинозвужуюча дія ендотеліну-1 пригнічується оксидом азоту (NO), що також виробляється ендотеліальними клітинами. У хворих на ССД не відбувається компенсаторного підвищення рівня NO, можливо, через порушення його синтезу [5].

Судинні розлади при ОСД можуть посилюватися порушеннями метаболізму холестерину і підвищеною атерогенністю сироватки крові хворих. Атеросклеротичний процес сьогодні розглядається як своєрідна форма хронічного аутоімунного запалення судин і один з факторів ризику розвитку дисфункції ендотелію. Маркером пошкодження ендотеліальних клітин є підвищення фактору фон Віллебранда у сироватці

крові. Фактор фон Віллебранда - це глікопротеїн, який бере участь в зупинці кровотечі, активує тромбоцити і стабілізує VIII фактор згортання крові і одночасно є білком гострої фази запалення. Зв'язування фактору фон Віллебранда з субендотеліальним шаром сприяє активації тромбоцитів, викиду речовин, що збільшують проникність судин та сприяють розвитку набряку. Крім того, активовані тромбоцити виділяють тромбоцитарний фактор росту та трансформуючий фактор росту- β . Перший викликає проліферацію гладком'язових клітин, а також хемотаксис та проліферацію фібробластів, другий — стимулює синтез колагену фібробластами. Ці та інші цитокіни викликають фіброз інтими, а при проникненні через пошкоджений ендотелій призводять до фіброзу адвентиції та периваскулярних тканин [12;13].

Функціональний стан вазомоторної функції ендотелію периферичних судин при системних захворюваннях сполучної тканини характеризується зниженням реактивності, резервних можливостей судинного русла та супроводжується зниженням ендотелій-залежної, ендотелій-незалежної вазодилатації, зменшенням коефіцієнту чутливості ендотелію до реактивної гіперемії, а також змінами швидкісних характеристик кровотоку [14].

У хворих на СД виявлений широкий спектр різноманітних порушень клітинного і гуморального імунітету, таких як зниження кількості циркулюючих Т-лімфоцитів при нормальному рівні В-лімфоцитів, дисбаланс субпопуляцій Т-клітин за рахунок зменшення кількості супресорних клітин, дерегуляція в системі Т-хелперів I і II порядку, підвищення експресії окремих фіброгенних цитокінів та ін. У хворих ОСД спостерігається зменшення вмісту CD3 + -клітин, дисбаланс CD4+, CD8 +, CD16 + на тлі активації і підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу, зменшення кількості молекул клітинної адгезії [15].

Дослідженнями останніх років встановлено, що Т-лімфоцити можуть впливати на процеси запалення і фіброзоутворення як за допомогою міжклітинних взаємодій, так і шляхом синтезу цитокінів, що змінюють функціональну активність клітин. Цитокіни відіграють важливу роль у розвитку ОСД та є основними медіаторами імунної відповіді, багато в чому визначаючи його направлення. Ряд прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -2, -6, -8) мають фіброзогенну дію і відображають активність проліферативних процесів [10;16]. Показано, що ІЛ-4 регулює проліферацію фібробластів, експресію генів і синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу. При ССД спостерігається збільшення вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , -2, -6, -8, -10, -17), ФНП- α і їх зв'язок з клінічними проявами хвороби. У сироватці крові хворих ОСД виявлено збільшення продукції IgG, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), кількості клітин з рецепцією CD25 + і HLA-DR при посиленому синтезі прозапальних і імунорегуляторних

цитокінів - ІЛ-2, -4, -6, -10, ФНП-а на тлі зниження вмісту CD3 +, CD4 +, CD54 + і CD25 + / CD95 + [8, 17].

ОСД, особливо генералізована форма, супроводжується синтезом різних аутоантитіл (антинуклеарних, антигістонових, антитіл до одноланцюгової ДНК та ін.). Висока частота антинуклеарних антитіл (АНА) при ОСД підтверджена за допомогою непрямой імунофлюоресценції з використанням культур, причому частота виявлення аутоантитіл у дорослих (95,8%) вище, ніж у дітей (30,2%) [18]. Також відмічена залежність характеру світіння від форми захворювання: генералізована форма супроводжувалась гомогенним типом світіння, лінійна і бляшкова - веретеноподібним. Припускають, що різні типи СД мають певні антигенні мішені.

У пацієнтів з осередковою СД в 76% випадків виявляються антитіла до топоізомерази ІІа (при генералізованій формі у 85% пацієнтів). У пацієнтів з ОСД Іg G і / або Іg M антитіла до кардіоліпонового антигену виявлені в 46% випадків (у 67% пацієнтів з генералізованою формою, у 35% - лінійною і у 30% - бляшковою). Незважаючи на високу розповсюдженість антитіл, тромбоз при СД спостерігається рідко [19;20].

Також важливим механізмом розвитку СД є дезорганізація сполучної тканини. У патологічний процес долучаються компоненти екстрацелюлярного матриксу, спостерігається гіперпродукція колагену І типу в шкірі і внутрішніх органах при СД, фрагментація колагену, особливо який входить до складу базальної мембрани. Встановлені антигенні властивості колагенових білків при ССД, що проявляється наявністю антитіл і клітинних імунних реакцій на колаген [21].

Нозологічну специфіку СД визначають процеси посиленого колагено- та фіброутворення, які, мабуть, займають центральне місце в патогенезі. Вони обумовлені значним підвищенням біосинтезу колагену фібробластами, в меншій мірі глікозаміногліканів, протеогліканів, наступним посиленням неофібріллогенезом. Фізіологічний механізм гальмування синтезу колагену порушується, можливо, внаслідок змін структури і функції клітинної мембрани фібробластів шкіри хворих, підвищення вмісту фосфоліпідів, холестерину і зниження гангліозидів GM3 і GM1 в склеродермічних фібробластах [22]. Дефект функцій клітинних мембран може обумовлювати накопичення Ca²⁺ і зниження Mg²⁺ в клітинах хворих ОСД і посилювати синтетичну активність фібробластів, звуження судин мікроциркуляторного русла, стимуляція лімфоцитів [23;24]. Підвищений рівень колагенових білків, будучи джерелом активної антигенної стимуляції, створює фон, на якому при генетичній схильності реалізуються аутоімунні реакції. Виникає порочне коло взаємовпливу лімфоїдних і колагенсинтезуючих клітин веде до прогресування фіброзного процесу [25].

Профіброзною дією володіють такі сигнальні

молекули як трансформуючий фактор росту β (TGF β), фактори зростання сполучної тканини, ІЛ-1, -4, -6 [22]. Вплив цих медіаторів призводить до формування фіброгенного фенотипу фібробластів, що синтезують підвищені кількості колагену. Виявлено, що TGF β підвищує експресію генів, що відповідають за синтез колагену І, ІІІ, VI, VII, X типів, фібронектину і протеогліканів. Крім порушення синтезу колагену в шкірі хворих змінені і процеси його деградації. Встановлено, що відкладення колагену в осередках склерозу супроводжується зниженням продукції і активності матричної металлопротеїнази (інтерстиціальна колагеназа), ферменту деструкції колагену [26].

Інсуліноподібний фактор росту також може відігравати велику роль в патогенезі ОСД. Виявлено збільшення експресії IGF в осередках СД. Підвищена активність IGF збільшує вироблення колагену за рахунок синтезу нових фібробластів і, відповідно, підвищує відкладення колагену в екстрацелюлярному матриксі. Таким чином, дисбаланс виробництва колагену і його розпаду є одним з ключових моментів в патогенезі захворювання [27].

При СД досить добре вивчені порушення як в імунній сфері, так і в метаболізмі сполучної тканини, проте місце і значення фібронектина (Фн) в цих складних взаємопов'язаних процесах остаточно не визначено. Вивчення Фн як сполучної ланки в патогенезі захворювання надзвичайно важливе. Порушення кліренсу імунних комплексів при захворюваннях імунокомплексної природи може бути пов'язано з кількісними і якісними змінами як Фн, так і імунних комплексів. При ССД відзначаються виражені зміни в метаболізмі тканинного Фн. Фібробласти шкіри хворих ОСД синтезують на 30% більше Фн, ніж клітини здорової шкіри [28].

У сироватці крові більшості хворих ССД виявлені антитіла до Фн. При ССД істотно підвищення рівня антитіл до Фн спостерігається на стадії розгорнутих клінічних проявів і при залученні в патологічний процес нервової і серцево-судинної систем [3]. При підгострому перебігу і помірній активності ССД вміст антитіл до Фн вище, ніж при хронічному перебігу і мінімальній активності захворювання. Антитіла до Фн виявлені і у 32,4% хворих ССД. Визначено, що рівень антитіл до Фн корелює з активністю патологічного процесу при ССД. Найбільше підвищення рівня антитіл до Фн виявлено у хворих з помірною активністю і підгострим перебігом захворювання [12;14]. Зміни рівня антитіл до Фн корелюють з наявністю у хворих ССД ураження нервової системи, серця і судин, що може служити диференційно-діагностичним тестом.

Висновки

Таким чином, в основі патогенезу СД лежить складна взаємодія між дисфункцією ендотеліальних клітин і пошкодженням мікросудинного ру-

сла, запаленням, аутоімунними реакціями і активацією фібробластів, що призводять до підвищеного синтезу колагену і порушень в метаболізмі позаклітинного матриксу. Отже, необхідно більш детальне вивчення процесів патогенезу захворювання з проведенням відповідних досліджень, яке дозволить виявити нові лікарські мішені для терапевтичного впливу, що підвищить ефективність лікування хворих та попередить виникнення тяжких форм перебігу і ускладнень захворювання.

Література

1. Кубанова А.А. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы / А.А. Кубанова, Л.И. Тихонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. - № 2. - С. 4–11.
2. Коробейникова Э.А. Клинические аспекты ограниченной склеродермии / Э.А. Коробейникова, Л.М. Мартынова, А.В. Анисимова // Рос. журн. кожн. и вен. бол. - 2004. - № 3. - С.27–29.
3. Алекперов Р.Т. Молекулы адгезии при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, Е.Л. Насонов // Тер. архив. - 2003. - № 5. - С. 91-95.
4. LeRoy E.C. Scleroderma: classification, subsets and pathogenesis / E.C. LeRoy, C. Black, R. Fleischmayer // J. rheumatol. - 1998. - V.15, № 7. - P. 202-205.
5. Корж А.Н. Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний / А.Н. Корж // Междунар. мед. журн. - 1999. - № 1. - С. 147–151.
6. Болотная Л.А. Патогенетическая роль нарушений обмена липидов у больных ограниченной склеродермией / Л.А. Болотная, Н.Н. Хаустова // Дерматол. та венерол. - 2005. - №. 3 (29). - С.11–15.
7. Алекперов Р.Т. Молекулы адгезии при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, Е.Л. Насонов // Тер. архив. - 2003. - № 5. - С.91–95.
8. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // Тер. архив. - 2002. - № 5. - С.85–88.
9. Галлямова Ю.А. Очаговая склеродермия / Ю.А. Галлямова // Леч. врач. – 2008. – № 5. – С.46-48.
10. Романенко К.В. Ограниченная склеродермия: роль иммунных механизмов и профиброзных цитокинов в патогенезе / К.В. Романенко // Журн. дерматол., косметол. им. М.О. Торсуева. – 2011. – № 1-2 (24). – С.48-53.
11. Laplante P. Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis / P. Laplante, M.A. Raymond, G. Gagnon [et al.] // Immunol. – 2005. - V.174, № 9. – P.740–749.

12. Castro S.V. Biomarkers in systemic sclerosis / S.V. Castro, S.A. Jimenez // Biomark. Med. – 2010. – V.4, № 1. - P.133-147.
13. Kuwana M. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis / M. Kuwana, Y. Okazaki, H. Yasuoka [et al.] // Lancet. - 2004. – Vol.364, № 7. – P.603-610.
14. Бевзенко Т. Б. Изменения эндотелиальной функции сосудов у больных системной склеродермией / Т. В. Бевзенко, К. В. Романенко, О. В. Сияченко // Арх. клин. и exper. мед. – 2008. – Т. 17, № 1. – С.48-51.
15. Волнухин В. А. О роли профиброзных цитокинов в патогенезе локализованной склеродермии / В.А. Волнухин, О.Р. Катунина, Н.Л. Мурадян // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. – № 1. – С.28-33.
16. Мурадян Н.Л. Сравнительная оценка эффективности УФА-1 и ПУВА-терапии при ограниченной склеродермии / Н.Л. Мурадян // Рос. журн. кожн. и вен. болезн. – 2008. – № 6. – С.30-32.
17. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma / T. Yamamoto // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2006. – V.140, №11. – P.345-356.
18. Leitenberger J.J. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases / J.J. Leitenberger, R.L. Sayce, R.W. Haley [et al.] // Arch. Dermatol. – 2009. – V.145, №9. – P.545-550.
19. Kreuter A. Localized scleroderma / A. Kreuter // Dermatol. Ther. – 2012. – V.25, № 2. – P.135-147.
20. Мурадян Н.Л. Сравнительная оценка эффективности УФА-1- и ПУВА-терапии при ограниченной склеродермии / Н.Л. Мурадян // Рос. журн. кожн. и вен. болезн. – 2008. – № 6. – С.30-32.
21. Романова Н. В. Иммунологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии / Н.В. Романова, Н.П. Шилкина, Е.Ю. Капрельянц, В.А. Романов // Тер. арх. – 2012. – № 5. – С.28-31.
22. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis / H. Ihn // J.Dermatol. Sci. – 2008. – V.49, № 2. – P.103-113.
23. Peng W.J. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis / W.J. Peng, J.W. Yan, Y.N. Wan [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2012. – V.32, № 6. – P.1409-1414.
24. Castro S.V. Biomarkers in systemic sclerosis / S.V. Castro, S. A. Jimenez // Biomark. Med. – 2010. – V.4, № 1. – P.133-147.
25. Fett N. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis / N. Fett, V.P. Werth // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2011. – V.64, № 2. – P.217-228.
26. Walker S.E. Impaired hypothalamic function, prolactinomas, and autoimmune diseases / S.E. Walker // J. Rheumatol. – 2006. – V.33, № 6. – P.1036-1037.
27. Хамаганова И.В. Эндокринные нарушения при ограниченной склеродермии / И.В. Хамаганова, А.С. Дворников // Тер. архив. – 2005. – V.2, № 10. – P.39-44.
28. Галлямова Ю. А. Очаговая склеродермия / Ю. А. Галлямова // Леч. врач. – 2008. – № 5. – С.46-48.

Реферат

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СКЛЕРОДЕРМИИ

Емченко Я.А.

Ключевые слова: склеродермия, патогенез, иммунитет, дисфункция эндотелия.

Одно из первых мест по частоте заболеваемости среди системных дерматозов занимает склеродермия. Несмотря на отсутствие официальных статистических данных, можно утверждать, что больных склеродермией последнее время становится все больше и протекает это заболевание агрессивнее. Данное заболевание характеризуется системным прогрессирующим поражением соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых изменений, которые проявляются распространенными васоспастическими расстройствами и поражением микроваскулярных структур по типу облитерирующего эндартериолита, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, утолщением стенки и сужением сосудов, микротромбозами, а также периваскулярной и тканевой инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами.

Одновременно развиваются внутрисосудистые изменения: агрегация и адгезия тромбоцитов, активация плазменных факторов VII и VIII, высвобождение вазоактивных аминов, гиперкоагуляция, микротромбозы, которые усиливают локальную ишемию. Активизированные при «коагуляционном каскаде» медиаторы усиливают деструкцию эндотелия, поддерживая цикл повреждения и последующей репарации сосудистой стенки с редупликацией базальных мембран, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, а коллаген, который вновь поступает в циркуляцию, способствует развитию гемореологических и иммунных нарушений. Развивается характерная склеродермическая микроангиопатия, органически связанная с патологией метаболизма соединительной ткани. Таким образом, в основе патогенеза склеродермии лежит сложное взаимодействие между дисфункцией эндотелиальных клеток и повреждением микрососудистого русла, воспалением, аутоиммунными реакциями и активацией фибробластов, что приводит к повышенному синтезу коллагена и нарушениям в метаболизме внеклеточного матрикса.

Summary

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF SCLERODERMA

Yemchenko Ya. A.

Key words: scleroderma, pathogenesis, immunity, dysfunction of the endothelium.

Scleroderma ranks one of the leading positions by its incidence rate among systemic dermatoses. Though there is the lack of official statistics data, it can be claimed that the number of patients with scleroderma is increasing and the disease has become more aggressive for the last time. This disease is characterized by systemic progressive affection of connective tissue with predominance of fibro-sclerotic and vascular changes that is manifested by generalized vasospastic disorders and affection of microvascular structures in the form of obliterating endarteriolitis, intima proliferation of smooth muscle cells, thickening of the vascular walls and narrowing of the vessels, microthrombosis, as well as perivascular and tissue infiltration with mononuclear leukocytes. At the same time we observe the development of intravascular changes including platelet aggregation and adhesion, activation of plasma factors VII and VIII, release of vasoactive amines, hypercoagulation, microthrombosis, which enhance local ischemia. Activated by the "coagulation cascade," the mediators intensify the destruction of the endothelium by maintaining the cycle of damage and subsequent repair of the vascular walls with reduplication of the basal membranes, the intimate proliferation of the smooth muscle cells, and collagen, which promotes the development of hemorheological and immune disorders. As a result, the characteristic sclerodermic microangiopathy associated with the connective tissue metabolic disorders develops. Therefore, the basis of the pathogenesis of scleroderma consists in the complex interaction between endothelial cell dysfunction and the damage of the microvascular channel, inflammation, autoimmune reactions, and activation of fibroblasts that leads to increase in collagen synthesis and metabolic abnormalities in the extracellular matrix.

УДК 616.31:615.032

Комариця О. Й., Угляр І. М.

СИСТЕМИ ЛОКАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ У СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наявність ортопедичних конструкцій в порожнині рота часто сприяє розвитку дисбактеріозу з виникненням патологічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота. Перспективним напрямом фармакотерапії є створення та використання у практичній стоматології медикаментів локальної та пролонгованої дії. Усі способи пролонгування поділяються на технологічні, хімічні та фізіологічні. Більшість методів одержання пролонгованих медикаментів відноситься до хімічних. Принцип їх синтезу полягає у перетворенні хімічної структури ліків та допоміжних речовин. Дана система набуває усе більшої популярності за рахунок тривалої медикаментозної дії та більшої концентрації препарату у передбачуваному місці, використання низьких доз препарату загального впливу з відповідним зниженням побічних ефектів у порівнянні із системним введенням. Фармацевтична активність забезпечується значною капілярною сіткою у ділянці слизової оболонки порожнини рота, омиваючи таким чином печінку та шлунково-кишковий тракт, що у свою чергу веде до високої біодоступності, що дає можливість використовувати фармацевтичні інгредієнти, непридатні до системного введення. Існують два типи монолітних систем, які використовуються у ротовій порожнині: нерезорбуючі, коли полімер зберігає свою цілісність при вивільненні інгредієнту та резорбуючі, які розпадаються при вивільненні препарату. Першими літературними даними вивчення монолітних волокон у якості системи депо та локальної доставки лікарського засобу при захворюваннях пародонту були напрацювання Dr. Max Goodson (1979). Наступна розробка була представлена гелевими полімерами. Перспективно себе зарекомендувала система синтетичних полімерних чіпів, позитивні результати показує транспортна система із біорозкладного колагену. Останні дослідження пропонують множинні багатозарові плівки із поетапним виділенням фармацевтичних інгредієнтів, відповідно до етапності лікувального процесу.

Ключові слова: знімне протезування, гідрогель адгезивно – активного полімеру, хлоргексидин біглюконат, медикаментозний засіб пролонгованої локальної дії.

Дослідження здійснене за темою кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології ФПО ЛНМУ ім. Данила Галицького "Клінічно-експериментальне обґрунтування застосування хірургічних та ортопедичних стоматологічних технологій при діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань пацієнтів, обумовлених дефектами та деформаціями зубо-щелепної системи", № державної реєстрації 0115U000047 ІН.30.00.0005.15.

Ротова порожнина є однією з найбільш заселених мікроорганізмами ділянок, на яку припадає 15-16 % від загального числа мікробів людського організму. Особливість цієї екосистеми полягає у тому, що вона перебуває у постійному контакті із зовнішнім середовищем і заселеній у

цій ніші мікрофлорою, яка піддається постійному подвійному впливу: численних факторів зовнішнього середовища, з одного боку, та регуляторних, захисних механізмів макросистеми - з іншого. При порушенні симбіозу мікрофлори розвивається дисбіоз з переважанням патогенної або