

Порівняльний аналіз деяких клінічних особливостей та імунного статусу хворих на різні форми обмеженої склеродермії

Горбунцов В. В., Романенко К. В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У хворих на бляшкову склеродермію, атрофодермію, склероатрофічний ліхен спостерігаються значні подібні порушення імунітету, що виявляються гіперпродукцією IgG і ЦІК, підвищеними рівнями в крові клітин з рецепцією CD25+ та HLA-DR+ при посиленому синтезі TNF α , IL2, IL4, IL6, IL10 на тлі зниженого вмісту CD3+, CD4+, CD54+ та співвідношень CD4+/CD8+, CD25+/CD95+, причому дисеміновані варіанти дерматозу перебігають з більш значними імунологічними зрушеннями, аніж обмежені, а в патогенетичних побудовах захворювання беруть участь IgA, CD4+, CD38+ та CD95+, оскільки за результатами дисперсійного аналізу перші два параметри (відповідно, $D = 4,36$, $p = 0,018$ та $D = 3,93$, $p = 0,026$) визначають варіант обмеженої склеродермії, а третій та четвертий ($D = 3,20$, $p = 0,049$ та $D = 4,05$, $p = 0,023$) – ступінь поширеності захворювання.

Ключові слова: бляшкова склеродермія, атрофодермія Пазіні–П'єрїні, склероатрофічний ліхен, клінічні особливості, імунний статус.

Обмежена склеродермія (ОС) залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [5]. Відмічається зростання захворюваності на неї [3]. Як підтипи обмеженої склеродермії розглядаються раніш самостійні захворювання [11]:

- ідіопатична атрофодермія Пазіні–П'єрїні (АД);
- склероатрофічний ліхен (СЛ).

У той же час Т. Фицпатрик і співав. (1998) [2] та К. Вулф і співав. (2007) [1] розміщують обмежену склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні і склероатрофічний ліхен у розділі «Запальні хвороби, що не класифікуються». Більшість сучасних класифікацій обмеженої склеродермії входить у суперечку з «Міжнародною статистичною класифікацією хвороб ...» 10-го перегляду, в якій:

- під обмеженою склеродермією мається на увазі локалізована бляшкова склеродермія (БС);
- лінійна склеродермія наведена окремим пунктом;
- склероатрофічний ліхен поряд з ідіопатичною атрофодермією Пазіні–П'єрїні віднесено до атрофічних уражень шкіри.

Патогенез обмеженої склеродермії вивчено надто недостатньо, і багато питань залишається нез'ясованими [13], а відомості нерідко суперечливі. Особливе значення надається імунним розладам з дисбалансом цитокінової мережі [10].

Мета дослідження – уточнення патогенетичних взаємовідношень різних форм обмеже-

ної склеродермії на підставі визначення деяких клінічних та імунних порушень.

Матеріал та методи. Під спостереженням за період 2004-2012 рр. перебувало 254 хворих на обмежену склеродермію у віці від 17 до 68 років (38 чоловіків, середній вік $46,4 \pm 3,2$ року, та 216 жінок, середній вік $35,6 \pm 1,1$ року) із давниною захворювання від трьох місяців до 16 років, серед них:

- віком до 30 років – 51 хворий (25,8 %);
- від 30 до 40 років – 62 (31,5 %);
- від 41 до 50 років – 53 (27,0 %);
- від 51 до 60 років – 31 (15,7 %).

Не включали у розробку хворих на обмежену склеродермію, які мали:

- будь-які супутні пухлини;
- цукровий діабет;
- туберкульоз легенів;
- хронічний бронхіт;
- хронічний криптогенний та вірусний гепатити;
- первинний гломерулонефрит;
- гематологічні та ревматичні системні захворювання та ін.

Серед обстежених хворих:

- 197 (77,55 %) були з бляшковою склеродермією;
- 13 (5,12 %) – з ідіопатичною атрофодермією Пазіні–П'єрїні;
- 44 (17,33 %) – зі склероатрофічним ліхеном, з характерною для них клінічною картиною.

Під час опитування хворих на обмежену склеродермію приділяли увагу первинному розташуванню ураження шкіри, характеру подальшого перебігу шкірного патологічного процесу, розповсюдженості уражень. У хворих вивчали:

- склад популяцій і субпопуляцій мононуклеарів – методом непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл *CD3*, *CD4*, *CD8*, *CD16*, *CD22*, *CD25*, *CD54* і *CD95* виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Е. Кавецького НАН України.

- показники *IgA*, *IgG*, *IgM* і ЦІК у сироватці крові, використовуючи біохімічні аналізатори “BS-200” (КНР) і “Olympus-AU-640” (Японія);

- рівні *TNF α* , *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10* у плазмі крові – імуноферментним методом, використовуючи ридер “PR2100 Sanofi diagnostic pasteur” (Франція); набори “ProCon” (РФ), “Amercham pharmacia biotech” (Великобританія), “IBL” (ФРН).

Як контроль, імунологічні та імуноферментні дослідження виконано у 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків у віці 18-63 років).

Статистичний аналіз отриманих результатів досліджень [4] проведено з використанням комп'ютерного кореляційного, регресійного, одно- (*ANOVA*) і багатофакторного (*ANOVA/MANOVA*) дисперсійного аналізу (ліцензійна програма «Statistica-Stat-Soft, USA»):

- оцінювали середні значення (*M*), їх помилки (*m*), стандартні відхилення (*SD*), середньоквадратичні відхилення (*S*), коефіцієнти кореляції (*r*), дисперсії (*D*);

- використовували критерії Фішера (*F*), Крускала–Уолліса (*KW*), Уїлкоксона–Рао (*WR*), Макнамара–Фішера (χ^2);

- розраховувалася вірогідність статистичних показників (*p*).

Результати та обговорення. Хворі на бляшкову склеродермію різної статі (жінок – 170, чоловіків – 27) практично не відрізнялись між собою за віком ($S=1,68$, $p=0,094$; $F=1,03$, $p=0,47$). Тривалість захворювання варіювала від кількох місяців до 15 років (у середньому – не більше 5 років). Тривалість захворювання виявилася достовірно довшою у жінок ($S=2,49$, $p=0,015$; $F=3,16$, $p=0,044$). Розповсюджений процес був більш характерним для хворих жінок – у 117 пацієнтів із 170 (68,8 %) у порівнянні з чоловіками – у 8 з 27 (29,6 %).

Серед 197 хворих на бляшкову склеродермію діагностовано:

- поодинокі вогнища ураження – у 72 (35,5 %)

хворих;

- розповсюджені (три і більше в різних частинах тіла) вогнища ураження – у 127 (64,5 %) хворих, –

- причому у 22 хворих з розповсюдженою бляшковою склеродермією мали місце також вогнища склероатрофічного ліхену і у 6 – ідіопатичної атрофодермії Пазіні–П'єрїні.

Серед 197 хворих на бляшкову склеродермію також було діагностовано:

- стадію еритеми та набряку – у 88 (44,7 %) хворих;

- стадію ущільнення (склерозу) – у 86 (43,6%) хворих;

- стадію атрофії – у 23 (11,7 %) хворих.

Згідно шкали ступеня тяжкості обмеженої склеродермії [7], хворі на бляшкову склеродермію були розподілені по трьом ступеням тяжкості:

- 1 ступінь оцінювали при наявності 3-17 балів;

- 2 ступінь – 18-31 балів;

- 3 ступінь – понад 31 бал.

Серед 197 хворих на бляшкову склеродермію діагностовано:

- стадію еритеми та набряку:

- 1) 1 ступеня тяжкості – у 9 (4,6 %) хворих;

- 2) 2 ступеня – у 46 (23,3 %);

- 3) 3 ступеня – у 33 (16,8 %);

- склеротичну стадію:

- 1) 1 ступеня тяжкості – у 7 (3,6 %);

- 2) 2 ступеня – у 52 (26,4 %);

- 3) 3 ступеня – у 27 (13,7 %);

- атрофічну стадію:

- 1) 1 ступеня тяжкості – у 6 (3,0 %),

- 2) 2 ступеня – у 17 (9,6 %) хворих.

Ступінь тяжкості патологічного процесу не залежав від статі ($KW=0,16$, $p=0,688$; $S=0,24$, $p=0,808$; $F=0,70$, $p=0,203$).

Серед 13 хворих на ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні діагностовано:

- гостру стадію – у 11 (84,6 %) хворих, серед них:

- 1) у гострій стадії 1 ступеня тяжкості було троє (23,1 %) хворих;

- 2) у гострій стадії 2 ступеня тяжкості – 8 (61,5 %);

- атрофічну стадію 1 ступеня тяжкості – у двох (15,4 %) хворих.

Серед 44 хворих на склероатрофічний ліхен:

- 39 (88,6 %) хворих були в стадії загострення;

- 5 (11,4 %) – у стадії атрофії;

- 36 (81,8 %) – у гострій стадії 2 ступеня тяжкості;

- три (6,8 %) – у склеротичній стадії 2 ступеня тяжкості.

пеня;

- п'ять (11,4 %) – в атрофічній стадії 2 ступеня.

Отже, серед 254 хворих досліджено:

- 27 (10,6 %) хворих – з 1 ступенем тяжкості;

- 167 (65,7 %) – з 2 ступенем тяжкості;

- 60 (23,7 %) – з 3 ступенем тяжкості, –

тобто нами досліджувалися переважно хворі на обмежену склеродермію із середнім ступенем тяжкості.

Діагноз обмеженої склеродермії верифікували згідно загальноприйнятим клінічним та лабораторним критеріям [9]. Для виключення системної склеродермії серед хворих на обмежену склеродермію використовували рекомендації Європейської протиревматичної ліги щодо діагнозу, які використовуються в Україні. У всіх хворих на обмежену склеродермію (бляшкову склеродер-

мію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні і склероатрофічний ліхен) антитіла – ANA, до центромери і топоізомерази 1 були відсутні.

Враховуючи роль системи імунітету в патогенезі обмеженої склеродермії [8], певний інтерес набувала порівняльна оцінка його клітинної та гуморальної ланок при різних формах склеродермії. У 130 хворих на різні форми обмеженої склеродермії (бляшкову склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні, склероатрофічний ліхен) нами вивчено рівень у крові:

- головних імуніцитів ($CD3+$, $CD4+$, $CD8+$,

$CD16+$, $CD22+$, $CD25+$, $CD54+$, $CD95+$, $HLA-DR$);

- основних класів імуноглобулінів (A , M , G);

- параметрів ЦІК;

- концентрації цитокінів ($TNF\alpha$, $IL2$, 4, 6, 10).

Показники рівнів імуніцитів у хворих на обмежену склеродермію наведено у табл. 1.

Таблиця 1 - Показники імуніцитів у крові хворих на різні форми обмеженої склеродермії ($M \pm m$, %)

Показники	Групи обстежених					
	1 група обмежена бляшкова склеродермія ($n=39$)	2 група дисемінована бляшкова склеродермія ($n=34$)	3 група ідіопатична атрофодермія Пазіні–П'єрїні ($n=13$)	4 група обмежений склероатрофічний ліхен ($n=18$)	5 група дисемінований склероатрофічний ліхен ($n=26$)	6 група контроль ($n=30$)
$CD3+$	46,1±12,20*	44,2±9,09*	50,5±10,71*	45,0±9,13*	39,4±11,02*	70,0±6,01
$CD4+$	28,5±5,99*	28,4±6,01*	30,1±5,28*	30,2±5,02*	30,1±5,31*	43,2±4,11
$CD8+$	29,5±6,02	30,1±8,40	29,4±8,12	27,1±5,38	30,5±4,03	24,6±3,98
$CD4+/CD8+$	0,98±0,13*	0,96±0,11*	1,03±0,07*	1,11±0,06*	0,80±0,09*	1,83±0,14
$CD16+$	19,2±7,01*	19,1±7,18*	22,3±9,40*	19,2±8,07*	20,5±6,19*	14,2±9,20
$CD22+$	21,2±6,28	21,4±6,02	18,1±7,31	18,1±4,09	20,5±6,01	17,4±9,08
$CD25+$	17,1±6,02*	19,0±6,17*	20,4±6,20*	15,5±8,28*	21,4±9,09*	7,0±2,39
$CD54+$	12,3±2,10*	11,5±2,17*	11,8±2,21*	14,1±0,52*	15,0±0,39*	26,2±1,60
$CD95+$	22,0±9,20*	24,3±10,06*	23,3±9,11*	17,0±9,08*	23,4±10,30*	15,1±4,03
$CD25+/CD95+$	0,9±0,07*	0,8±0,05*	0,9±0,07*	0,9±0,03*	0,9±0,07*	1,0±0,06
$HLA-DR+$	27,5±10,18*	28,4±9,08*	26,0±5,50*	23,6±9,01*	27,5±8,98*	10,2±2,19
$HLA-DR+/CD95+$	1,2±0,09*	1,2±0,07*	1,1±0,07*	1,2±0,07*	1,4±0,07*	2,7±0,06
$T+B+NK$ -клітини	98,3±6,50	97,5±15,02	99,3±9,18	96,7±15,21	98,3±6,80	98,6±6,77

ПРИМІТКА: * відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових людей статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Значення абсолютної кількості лейкоцитів достовірно не відрізнялись між хворими окремих груп та від параметрів у здорових осіб. Імунологічний моніторинг крові обстежених хворих показав пригнічення T -системи імунітету – статистично достовірне зниження у сироватці крові:

- кількості $CD3+$:

1) при обмеженій бляшковій склеродермії – в 1,52 разу;

2) при поширеній бляшковій склеродермії – в 1,58 разу;

3) при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – в 1,39 разу;

4) при обмеженому склероатрофічному ліхені – в 1,55 разу;

5) при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,78 разу, – відносно контролю (70,0±6,01).

- кількості *CD4*:

1) при обмеженій бляшковій склеродермії – в 1,52 разу;

2) при поширеній бляшковій склеродермії – в 1,52 разу;

3) при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – в 1,44 разу;

4) при обмеженому склероатрофічному ліхені – в 1,43 разу;

5) при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,44 разу, –

відносно контролю (43,2 ± 4,11).

Вміст цитотоксичних *CD8+*-лімфоцитів був підвищеним:

- при обмеженій бляшковій склеродермії – в 1,20 разу;

- при поширеній бляшковій склеродермії – в 1,22 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – в 1,20 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – в 1,10 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,24 разу, –

відносно контролю (24,6 ± 3,98).

У результаті деякого підвищення *CD8+* співвідношення *CD4+/CD8+* стало меншим:

- при обмеженій бляшковій склеродермії – в 1,87 разу;

- при поширеній бляшковій склеродермії – в 1,91 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – в 1,68 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – в 1,65 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,29 разу, –

відносно контролю (1,83 ± 0,14).

Деяке зменшення імунорегуляторного індексу свідчило про пригнічення імунної системи.

Найбільш важливим при обмеженій склеродермії виявилось значне зниження у сироватці крові хворих вмісту *CD54+* (що забезпечує взаємодію клітин між собою, з клітинами ендотелію та оточуючого матриксу):

- при обмеженій бляшковій склеродермії – у 2,13 разу;

- при поширеній бляшковій склеродермії – у 2,28 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – у 2,22 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – в 1,86 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,75 разу, –

відносно контролю (26,2 ± 1,60).

Статистично значущі різниці у кількості лімфоцитів різних фенотипів були виявлені для *CD16+*, *CD25+* та *CD95+*, вміст яких був підвищений порівняно з контролем.

Аналіз екскреції активних маркерів на поверхні лімфоцитів периферійної крові показав, що у хворих на обмежену склеродермію достовірно підвищувалися прояви апоптозу, про що свідчило збільшення клітин, що мають рецептори апоптозу, – *CD95+*; особливо вираженим це було:

- при поширеній бляшковій склеродермії – в 1,61 разу, порівняно з контролем (15,1 ± 4,03);

- при обмеженій бляшковій склеродермії – в 1,46 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – в 1,54 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – в 1,13 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,55 разу.

Підвищення експресії рецепторів до *CD95+* свідчить про значне руйнування лімфоцитів, що призводить до імунодефіциту, зниження кількості лімфоцитів, пригнічення *T*-супресорів та підвищення ЦІК крові. У обстежених хворих вагомо підвищувався вміст маркерів ранньої стадії активації клітин, активаторів *IL2 CD25+*:

- при обмеженій бляшковій склеродермії – у 2,44 разу;

- при поширеній бляшковій склеродермії – у 2,71 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – у 2,91 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – у 2,21 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – у 3,06 разу, –

відносно контролю (7,0 ± 2,39).

Будучи прозапальним цитокіном, *IL2* призводив до запалення, активації та появи значного пулу проліферуючих лімфоцитів при обмеженій склеродермії.

Вміст *CD16+* збільшувався:

- при обмеженій бляшковій склеродермії – в 1,35 разу;

- при поширеній бляшковій склеродермії – в 1,35 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні – в 1,57 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені –

в 1,35 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – в 1,44 разу, – відносно контролю ($7,0 \pm 2,39$).

При аналізі кореляційних зв'язків між відносним вмістом окремих субпопуляцій клітин у хворих на обмежену склеродермію встановлено:

- вірогідні прямі кореляції:

1) кількості $CD22+$ -лімфоцитів з рівнем $CD25+$ клітин та співвідношенням $CD25+/CD95+$;

2) кількості $CD25+$ з рівнем $CD22+$, $CD54+$ та співвідношенням $CD25+/CD95+$;

- обернені зв'язки – вмісту $CD95+$ з співвідношеннями $HLA-DR+/CD95+$ та $CD25+/CD95+$.

Достовірних кореляційних зв'язків між вмістом окремих субпопуляцій лімфоцитів і клінічними ознаками обмеженої склеродермії не виявлено.

На наш погляд, дисбаланс рівня T -клітин при обмеженій склеродермії може бути обумовлений порушенням рецепторного апарату клітин або зміною функції системи лімфоцитарно-макрофагальної взаємодії. За умови варіабельності показників вмісту субпопуляцій T -лімфоцитів в крові людей, високу інформативність має так званий імунорегуляторний індекс. У хворих на обмежену склеродермію він був достовірно знижений у порівнянні із здоровими ($1,83 \pm 0,140$ в.о.) людьми, складаючи при:

- обмеженій бляшковій склеродермії – $0,98 \pm 0,130$ в. о.;

- дисемінованій бляшковій склеродермії – $0,96 \pm 0,118$ в. о.;

- ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрні – $1,03 \pm 0,072$ в. о.;

- обмеженому склероатрофічному ліхені – $1,11 \pm 0,059$ в. о.;

- дисемінованому склероатрофічному ліхе-

ні – $0,80 \pm 0,091$ в. о.

Параметри імунорегуляторного індексу є прогностично несприятливими критеріями перебігу:

- обмеженої бляшкової склеродермії – при їх значенні менше 0,33 в. о.;

- дисемінованої бляшкової склеродермії – при їх значенні менше 0,27 в. о.;

- ідіопатичної атрофодермії Пазіні–П'єрні – при їх значенні менше 0,67 в. о.;

- обмеженого склероатрофічного ліхену – при їх значенні менше 0,82 в. о.;

- дисемінованого склероатрофічного ліхену – при їх значенні менше 0,35 в. о., –

тобто якщо їх значення менше $M - 5m$ для відповідних груп.

Згідно з даними табл. 2, у всіх хворих відмічено збільшення IgG і ЦІК:

- при обмеженій бляшковій склеродермії – відповідно в 1,43 та 1,17 разу;

- при поширеній бляшковій склеродермії – відповідно в 1,51 та 1,19 разу;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрні – відповідно в 1,45 та 1,15 разу;

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – відповідно в 1,09 та 1,03 разу;

- при поширеному склероатрофічному ліхені – відповідно в 1,37 та 1,14 разу, –

відносно контролю – відповідно ($9,4 \pm 0,39$ г/л) і ($85,5 \pm 1,48$ од. опт. щіл.), корелюючи з розповсюдженістю дерматозу.

Враховуючи діагностичне значення рівня ЦІК у крові та їх негативний вплив на формування і перебіг патологічних процесів, ми вважаємо, що параметри ЦІК свідчать про високий ступінь ризику тяжкості (поширеності) перебігу патологічного процесу, якщо ці параметри перевищують:

- при бляшковій склеродермії – 135 од. опт. щіл.;

Таблиця 2 - Рівень імуноглобулінів та ЦІК у крові хворих на обмежену склеродермію ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених					
	1 група обмежена бляшкова склеродермія ($n=39$)	2 група дисемінована бляшкова склеродермія ($n=34$)	3 група ідіопатична атрофодермія Пазіні–П'єрні ($n=13$)	4 група обмежений склеро- атрофічний ліхен ($n=18$)	5 група дисемінова- ний склеро- атрофічний ліхен ($n=26$)	6 група контроль ($n=30$)
IgA , ммоль/л	$1,7 \pm 0,07$	$1,9 \pm 0,04$	$1,7 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,06$
IgM , ммоль/л	$1,0 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,05$
IgG , ммоль/л	$13,4 \pm 0,41$	$14,2 \pm 0,30$	$13,6 \pm 0,39$	$10,2 \pm 0,40$	$12,9 \pm 0,48$	$9,4 \pm 0,39$
Сума Ig , ммоль/л	16,1	17,1	16,3	12,1	15,6	12,0
ЦІК, од. опт. щіл.	$100,0 \pm 6,69$	$102,0 \pm 6,80$	$98,2 \pm 7,61$	$87,7 \pm 4,29$	$97,8 \pm 6,50$	$85,5 \pm 4,48$

- при обмеженому склероатрофічному ліхені – 110 од. опт. щіл.;

- при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрїні і дисемінованому склероатрофічному ліхені – 130 од. опт. щіл., –

тобто перевищують $M + 5m$ для таких пацієнтів.

У зв'язку з варіабельністю вмісту T - і B -лімфоцитів у сироватці крові здорових людей та залежності їх кількості від багатьох факторів, важко зробити однозначні висновки, тому ми можемо висловлювати лише деякі гіпотези. Ґрунтуючись на уявленнях про обмежену склеродермію, як аутоїмунне захворювання, можна припустити, що виявлені нами зміни відображають, з одного боку, стимуляцію процесів проліферації імунокомпетентних клітин, а з іншого, – підвищення їх міграції та рециркуляції. Клітинні міграції поліпшують міжклітинні взаємодії, які необхідні для розвитку та регуляції імунної відповіді. Ці дані також зіставляються із даними наших імуногістохімічних досліджень [6].

При обмеженій склеродермії варіант захворювання і його тяжкість (поширеність) мало впливають на інтегральний стан системи імунітету (відповідно $WR=0,97$, $p=0,514$ та $WR=1,12$, $p=0,342$), про що свідчать отримані результати багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлксона–Рао; при цьому однофакторний аналіз демонструє вірогідну дію на концентрацію сироваткового IgA тяжкості (поширеності) шкірного синдрому ($D=2,69$, $p=0,048$). Окрім того, існує достовірний прямий кореляційний зв'язок поширеності уражень шкіри з цим секреторним класом імуноглобулінів ($r=+0,295$, $p=0,027$). За нашими даними, параметри IgA , перевищуючі 3 ммоль/л ($M+SD$ хворих на обмежену склеродермію), вказують на більш тяжкий (поширений) характер перебігу захворювання і мають прогноз-негативну значимість.

У патогенетичних побудовах обмеженої склеродермії беруть участь IgA , $CD4+$, $CD38+$ і $CD95+$, оскільки за результатами однофакторного дисперсійного аналізу перші два параметри (відповідно $D=4,36$, $p=0,018$ та $D=3,93$, $p=0,026$) визначають варіант обмеженої склеродермії (бляшкову склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні і склероатрофічний ліхен), а третій й четвертий ($D=3,20$, $p=0,049$ і $D=4,05$, $p=0,023$) – ступінь тяжкості (поширеності) захворювання.

У цілому, у хворих на бляшкову склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні і

склероатрофічний ліхен спостерігаються схожі зміни фенотипу лімфоцитів, а саме – виражена T -лімфопенія ($CD3+$) з дисбалансом субпуляцій лімфоцитів ($CD4+$, $CD8+$, $CD16+$) на тлі активації й підвищеної схильності лімфоцитів до апоптозу ($CD95+$) та зниження кількості молекул клітинної адгезії ($CD54+$), що, імовірно, призводить до втрати контролю T -лімфоцитів відносно B -клітин з наступною активацією останніх. У всіх хворих відмічено збільшення рівнів імуноглобуліну G і ЦІК, які корелюють з розповсюдженістю дерматозу.

Як відомо, шкіра є основним органом, де розгортаються численні патоморфологічні прояви при обмеженій склеродермії; але існування багатьох як ендо-, так і екзогенних механізмів діє на розлади міжтканинних та міжорганних імунних співвідношень, гомеостаз, метаболічні процеси, що не може не впливати на клінічний поліморфізм уражень шкіри при цих захворюваннях.

T -лімфоцити у хворих на обмежену склеродермію можуть впливати на процеси запалення і фіброутворення як за допомогою міжклітинних взаємодій, так й шляхом вивільнення цитокінів, змінюючих функціональну активність клітин [12].

Провідна роль цитокінів у регуляції імунних реакцій у хворих на обмежену склеродермію визначається їх основною властивістю: здійснювати стимулюючу дію на проліферацію й диференціювання різних клітин імунної системи. У зв'язку з цим, нами було вивчено вміст у крові $TNF\alpha$, $IL2$, $IL4$, $IL6$ та $IL10$ у 130 хворих на обмежену склеродермію (бляшкову склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрїні, склероатрофічний ліхен) (табл. 3):

- середній рівень $TNF\alpha$ значно підвищувався при всіх варіантах перебігу обмеженої склеродермії (нагадуємо, що $TNF\alpha$ належить до надродини білків, що регулюють проліферацію, активацію і диференціацію багатьох клітин, а також можуть індукувати їх апоптоз);

- середній рівень $IL2$ у групах спостереження достовірно перевищував відповідні показники у здорових осіб; статистично значущої відмінності параметрів $IL2$ між окремими підгрупами хворих на ОС, у тому числі при обмежених та поширених варіантах захворювання, не виявлено.

Сказане повністю також було притаманне рівням у крові $IL4$, $IL6$ та $IL10$. Нами встановлений достовірний кореляційний взаємозв'язок рівня в крові $IL10$ із поширеністю ураження шкіри ($c^2=0,79$, $p < 0,001$).

Таблиця 3 - Рівні (пг/мл) деяких цитокінів у плазмі хворих на різні форми обмеженої склеродермії ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених					
	1 група обмежена бляшкова склеродермія (n=39)	2 група дисемінована бляшкова склеродермія (n=34)	3 група ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрїні (n=13)	4 група обмежений склеро- атрофічний ліхен (n=18)	5 група дисемінований склеро- атрофічний ліхен (n=26)	6 група контроль (n=30)
<i>TNFα</i>	69,0 \pm 15,0	74,61 \pm 14,2	56,49 \pm 20,0	62,50 \pm 20,0	72,11 \pm 15,0	5,6 \pm 1,6
<i>IL2</i>	16,1 \pm 3,92	18,9 \pm 2,04	14,9 \pm 5,20	14,1 \pm 5,42	14,1 \pm 2,51	4,1 \pm 0,42
<i>IL4</i>	24,4 \pm 2,40	26,3 \pm 1,92	24,3 \pm 1,82	24,7 \pm 2,33	28,6 \pm 4,09	4,8 \pm 0,41
<i>IL6</i>	29,2 \pm 4,09	30,7 \pm 3,98	24,9 \pm 3,92	28,8 \pm 4,30	34,4 \pm 5,20	3,2 \pm 0,28
<i>IL10</i>	13,2 \pm 2,40	18,7 \pm 2,13	21,4 \pm 3,42	10,2 \pm 2,24	18,5 \pm 1,23	5,2 \pm 0,47

Збільшення рівнів *IL-2*, *-4*, *-6*, *-10* та *TNF α* у плазмі крові хворих на бляшкову склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єрїні і склероатрофічний ліхен вказує на участь цих цитокінів у механізмах розвитку названих захворювань. У цілому, отримані дані вказують на схожість спектру та кількісного вмісту *IL-2*, *-4*, *-6*, *-10* та *TNF α* при бляшковій склеродермії, атрофодермії Пазіні-П'єрїні і склероатрофічному ліхені, а також на патогенетичну роль як прозапальних, так і протизапальних цитокінів при цих дерматозах.

Висновки. У хворих на різні форми обмеженої склеродермії спостерігаються значні подібні порушення системи імунітету, що проявляються гіперпродукцією *IgG* і ЦІК, підвищеними рівнями в крові клітин з рецепцією *CD25+* та *HLA-DR+* при посиленому синтезі прозапальних та імунорегуляторних цитокінів (*TNF α* , *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*) на тлі зниженого вмісту *CD3+*, *CD4+*, *CD54+* та відношень *CD4+/CD8+*, *CD25+/CD95+*,

причому дисеміновані варіанти бляшкової склеродермії та склероатрофічного ліхену перебігають з більш значними імунологічними зрушеннями, аніж обмежені, а в патогенетичних побудовах захворювання беруть участь *IgA*, *CD4+*, *CD38+* та *CD95+*, оскільки за результатами однофакторного дисперсійного аналізу перші два параметри (відповідно $D=4,36$, $p=0,018$ та $D=3,93$, $p=0,026$) визначають варіант обмеженої склеродермії (бляшкову склеродермію, ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єрїні, склероатрофічний ліхен), а третій та четвертий ($D=3,20$, $p=0,049$ та $D=4,05$, $p=0,023$) – ступінь тяжкості (поширеності) захворювання. Суттєві подібні зміни стану імунітету, схожість спектру та кількісного вмісту цитокінів, констатація 28 випадків співіснування бляшкової склеродермії і склероатрофічного ліхену, бляшкової склеродермії і ідіопатичної атрофодермії Пазіні-П'єрїні дозволяють розглядати їх як клінічні підтипи обмеженої склеродермії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вулф Л. Дерматология по Томасу Фицпатрику : Атлас-справочник / Л. Вулф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд. – Пер. с англ. – 2-е рус. изд. – М.: Практика. – 2007. – 1248 с.
2. Дерматология : Атлас-справочник / Т. Фицпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф [и др.]. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 404 с.
3. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / Под ред. А. А. Кубановой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 320 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
6. Романенко К. В. Оптимізація комплексної патогенетичної терапії хворих на різні форми склеродермії з урахуванням клініко-морфологічних, імунних та судинних порушень: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / К. В. Романенко. – Харків, 2013. – 31 с.
7. Савенкова В. В. Математичне обґрунтування шкали оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії / В. В. Савенкова, О. В. Арсен'єв // Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М. О. Торсуєва. – 2011. – № 1-2 (24). – С. 28-37.
8. Савенкова В. В. Порівняльний аналіз імунного гомеостазу в умовно-здорових мешканців

- Харківської області та у хворих на обмежену склеродермію і хронічний червоний вовчак / В. В. Савенкова, Е. М. Солошенко, Т. П. Яр-мак // Дерматол. венерол. – 2010. – № 2 (48). – С. 36-42.
9. *Стандарт* медицинской помощи больным локализованной склеродермией // Пробл. стандарт. здравоохран. – 2007. – № 9. – С. 169-172.
10. *Clinical* and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis / K. Khan, S. Xu, S. Nihtyanova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, No 7. – P. 1235-1242.
11. *Diagnostic* usefulness of dermatoscopy in differentiating lichen sclerosus et atrophicus from morphea / W. H. Shim, S. W. Jwa, M. Song [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012. – Vol. 66, No 4. – P. 690-691.
12. *Pathogenesis* of systemic scleroderma: immunological aspects / L. Mouthon, P. Garcia de la Pena-Lefebvre, Y. Chanseaud [et al.] // Ann. Med. Interne. – 2002. – Vol. 153. – P. 167-178.
13. *Sousa E.* Systemic sclerosis, a rare case / E. Sousa, P. Valente, M. Santos // Acta Reumatol. Port. – 2011. – Vol. 36, No 4. – P. 408-412.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Горбунцов В. В., Романенко К. В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

У больных бляшечной склеродермией, атрофодермией, склероатрофическим лихеном наблюдаются значительные подобные нарушения иммунитета, проявляющиеся гиперпродукцией IgG и ЦИК, повышенными уровнями в крови клеток с рецепцией CD25⁺ и HLA-DR⁺ при усиленном синтезе TNF α , IL2, IL4, IL6, IL10 на фоне сниженного содержания CD3⁺, CD4⁺, CD54⁺ и соотношений CD4⁺/CD8⁺, CD25⁺/CD95⁺, причем диссеминированные варианты дерматоза протекают с более значительными иммунологическими нарушениями, чем ограниченные, а в патогенетических построениях заболевания принимают участие IgA, CD4⁺, CD38⁺ и CD95⁺, поскольку по результатам дисперсионного анализа первые два параметра (соответственно $D=4,36$, $p=0,018$ и $D=3,93$, $p=0,026$) определяют вариант ограниченной склеродермии, а третий и четвертый ($D=3,20$, $p=0,049$ и $D=4,05$, $p=0,023$) – степень распространенности заболевания.

Ключевые слова: бляшечная склеродермия, атрофодермия Пазини–Пьерини, склероатрофический лихен, клинические особенности, иммунный статус.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF SOME CLINICAL FEATURES AND THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF LOCALIZED SCLERODERMA

Gorbuntsov V. V., Romanenko K. V.

“Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine” SE

Patients with morphea, atrophoderma, lichen sclerosus et atrophicus demonstrate considerable immune disorders which become apparent as hyperproduction of IgG and CIC, increased blood levels of the cells with the reception of CD25⁺ and HLA-DR⁺ under the enhanced synthesis of TNF α , IL2, IL4, IL6, IL10 against a background of decreased contents of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD54⁺ and CD25⁺/CD95⁺. The disseminated variants of the dermatosis occur with more significant immunologic disorders than localized ones. IgA, CD4⁺, CD38⁺ and CD95⁺ take part in pathogenic cases of the disease since according to the result of the variance analysis the first two parameters ($D=4.36$, $p=0.018$ and $D=3.93$, $p=0.026$) determine the variant of localized scleroderma, and the third and fourth ones ($D=3.20$, $p=0.049$ and $D=4.05$, $p=0.023$) – the degree of disease occurrence.

Keywords: morphea, atrophoderma of Pasini and Pierini, lichen sclerosus et atrophicus, clinical features, immune status.

Горбунцов Вячеслав Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Романенко Кирилл Всеволодович – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии. doctorkvr@mail.ru