

присвоено количество баллов. При определении окончательной оценки степени тяжести заболевания до 17 баллов включительно констатируют легкую степень тяжести, от 18 до 31 балла – среднюю, свыше 31 балла – тяжелую. Использование разработанной шкалы позволяет объективно оценить состояние больного, прогнозировать течение и назначить адекватные лечебно-профилактические мероприятия.

MATHEMATICAL SUBSTANTIATION OF THE ESTIMATION SCALE OF SEVERITY LEVEL OF LIMITED SCLERODERMA

V.V.Savenkova, A.V.Arseniev

Purpose of the work is to work out a mark scale of an estimation of severity level sick of the limited scleroderma on the basis of the statistical analysis of clinico-laboratory indicators. It was investigated 100 patients with limited scleroderma with different stages and severity level. 74 indicators characterising the complaints of the patient, the illness and life anamnesis, the objective status, a place of disease and laboratory indicators of key parametres of a homeostasis have been analysed. The method of the statistical analysis had been allocated significant indicators which have entered into a scale of an estimation of severity level of disease. The contribution of each of indicators has been specified and the quantity of points is appropriated. At definition of a definitive estimation of severity level of disease to 17 points inclusive ascertain easy severity level, from 18 to 31 points – average, over 31 points – serious. Use of the developed scale allows to estimate objectively a condition of the patient, to predict the course of the disease and to prescribe adequate treatment-and-prophylactic actions.

УДК 616. 594. 14: 577. 27

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ И СТАДИИ ПРОЦЕССА

Л.В.Юрлова

Одесский национальный медицинский университет

Ключевые слова: цитокины, гнездная алопеция, формы, стадии процесса.

Актуальность темы. Проблема гнездной алопеции (ГА) была и остается актуальной по ряду причин: увеличение заболеваемости с нарастанием тяжелых, торпидных форм, частое поражение детей и лиц молодого возраста с развитием косметических дефектов, нерешенность некоторых вопросов этиологии, патогенеза и лечения заболевания [4, 7, 14]. Несмотря на то, что подавляющее большинство исследователей относят ГА к аутоимунным заболеваниями [3], многие

вопросы ее патогенеза остаются не до конца выясненными. Только в последние десятилетия появились работы по изучению цитокинов у больных [10, 11, 13], однако, полученные результаты весьма противоречивы.

По данным некоторых исследователей, у больных ГА формируется дисбаланс цитокинов типа Th1 и Th2. Об этом свидетельствует то, что при тотальной алопеции, в острую стадию процесса наблюдается преобладание цитокинов Th1 (ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α), тогда как при локальной форме или подострой стадии процесса развивается Th2 цитокиновый профиль (ИЛ-4, ИЛ-10)

[13]. В то же время другие авторы не нашли статистически достоверных расхождений между цитокинами типа Th1 и Th2 у пациентов с разными формами заболевания [12].

Проблема лечения ГА также пока не решена, идет поиск и апробация новых средств и методов терапии [1, 2]. Начинается изучение возможностей использования разных препаратов в зависимости от стадии процесса [6]. Однако далеко не всегда можно достичь хорошего клинического результата, особенно при тотальной форме алопеции, поэтому некоторые специалисты считают эту болезнь загадкой и не удовлетворены результатами современной терапии [9].

Цель работы - выяснить динамику изменений цитокинов у больных ГА в зависимости от формы и стадии процесса.

Материал и методы исследования.

Работа основана на результатах продолжительного (от 3 до 8 лет) наблюдения за 112 больными ГА (63 - мужчины (56,2%) и 49 - женщины (43,8%), средний возраст $26,1 \pm 0,9$ г. Все больные были распределены на 3 группы.

I группа состояла из 53 пациентов с локальной формой алопеции, представленной единичными или несколькими очагами облысения диаметром до 5 см, общая площадь выпадения волос на голове до 25%. Длительность заболевания у них составила $2,9 \pm 0,3$ месяца. У 49 человек (92,4%) это был дебют заболевания, у 4 пациентов (7,6%) в анамнезе уже было по одному рецидиву облысения. Наследственный характер заболевания установлен у 3 человек (5,7%), у 50 больных установлена обычная форма (94,2%), атопическая - у 3 (5,8%).

II группу составили 36 человек также с локальной формой ГА, но у них имелись большие очаги алопеции от 5 до 10 см и больше, общая площадь облысения на голове 26% - 50%. Продолжительность заболевания у них $3,5 \pm 0,1$ г. Первое обращение к врачу по поводу возникшей алопеции было у 11 человек (30,6%). У

остальных 25 больных (69,4%) в анамнезе наблюдалось от одного до трех рецидивов, в среднем - 2,8 на пациента. У 3 человек заболевание было связано с отягощенной наследственностью (8,3%), у 29 пациентов (80,5%) установлен обычный тип алопеции, у 7 - атопический (19,5%).

В III группу включены 23 больных с тяжелыми формами алопеции: субтотальной (10 человек), тотальной (10) и универсальной (3). Длительность заболевания - $5,8 \pm 0,7$ года, неоднократные рецидивы, от 2 до 12, наблюдались у 100% обследованных, в среднем, 4,8 на человека. У одного пациента (4,3%) отмечалась патологическая наследственность по ГА, у 4 (17,4%) наблюдались атопические заболевания у самих больных или ближайших родственников.

В зависимости от степени активности патологического процесса мы выделяли три стадии облысения - острую, подострую и хроническую. В подавляющем большинстве случаев больные обращались к врачу в острой стадии процесса - 48 (42,8%). Подострая стадия ГА наблюдалась у 42 больных (37,5%), хроническая - у 22 (19,7%) больных.

Результаты исследований T- и В-клеточного иммунитета были опубликованы нами ранее [8]. В данной статье мы анализируем только изменения цитокинов у обследованных больных ГА. Иммунологические исследования проводили в лаборатории иммунологии института проблем патологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца (зав. лабораторией гл. науч. сотрудник д.биол.н. Н.Г.Бычкова). Уровень цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и γ -интерферона определяли по инструкциям производителя - фирма Вектор-Бест (Россия).

Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы (n=30) и обрабатывали статистически на персональном компьютере с

использованием статистического пакета Microsoft Exel 2000 [5].

Результаты исследования. Первым этапом исследования было изучение состояния цитокинов у больных в зависимости от площади и формы облысения. Степень выраженности воспалительного процесса, наличия аутоиммунных изменений у больных ГА оценивали по показателям основных цитокинов в сыворотке крови (табл. 1).

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что у пациентов всех групп содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 было существенно выше контроля, особенно у лиц с тяжелыми формами ГА. Сывороточная концентрация ИФН- γ была также значительно выше нормы, но с увеличением площади облысения (II группа) и у лиц с тяжелыми формами заболевания (III группа) она снижалась, что свидетельствует об угнетении у них цитокинсинтезирующей функции Т-хелперов 1 типа. Следовательно, содержание сывороточных цитокинов у больных ГА зависит от величины площади облысения на голове и формы заболевания.

Следующим этапом нашего исследования было изучение цитокинового статуса у больных с различными формами алопеции в зависимости от стадии или фазы процесса (табл. 2). С этой целью пациенты каждой группы были разделены на подгруппы, при этом в подгруппу «а» были включены больные в острой, прогрессирующей, а в подгруппу «б» - в подострой и хронической стадиях заболевания. Объединение лиц в подострой и хронической стадиях ГА в одну подгруппу объясняется тем, что предварительный анализ не показал статистически достоверной разницы в содержании сывороточных цитокинов между этими больными.

У больных 1-а подгруппы, в острой стадии заболевания отмечался высокий уровень в сыворотке крови концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ . Содержание ИЛ-6 у них

было практически в 3 раза ниже нормы, что привело к значительному снижению соотношения ИЛ-6 / ИЛ-1 β до 0,13 (норма 0,26). У пациентов 1-б подгруппы в стационарной фазе ГА показатели ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ начали существенно снижаться, хотя и оставались выше контроля. Содержание интерлейкина ИЛ-6 увеличилось в 2 раза, но не достигло нормы. Коэффициент ИЛ-6 / ИЛ-1 β нормализовался - 0,26.

У больных локальной формой ГА с большой площадью облысения головы (II группа), выявлялись более глубокие нарушения в цитокиновой системе, чем у пациентов из I-й группы. У больных в острой стадии ГА (II-а подгруппа) концентрация ИЛ-1 β и ИФН- γ стала значительно выше, чем у лиц из I-а, хотя содержание интерлейкина-6 оставалось прежним. В стационарной стадии цитокины были практически на том же уровне, что и у лиц из 1-б подгруппы. Только заметное повышение у них содержания ИЛ-6 привело к значительному возрастанию соотношения ИЛ-6 / ИЛ-1 β до 0,32.

У пациентов с тяжелыми формами ГА в острой стадии картина несколько изменилась. Наряду с резким увеличением содержания интерлейкина ИЛ-1 β и ФНО- α , снизилась концентрация ИФН- γ на 16,1%, по сравнению с больными из II-а подгруппы. При стихании процесса эти показатели уменьшились, но не достигли контрольных значений ($P < 0,05$). Концентрация интерлейкина-6 повысилась в 2,85 раза ($P < 0,05$), по сравнению с нормой и в 2,49 раза превысила показатель у больных в острой стадии заболевания. Это связано, по-видимому, с тем, что ИЛ-6, в отличие от других провоспалительных цитокинов, синтезируется позже, на конечных этапах воспаления.

Таким образом, нами установлено, что у больных ГА из различных групп выявляются однонаправленные изменения цитокинового статуса, связанные со стадией процесса. В острой, прогрессирующей стадии имеется

увеличение содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ , при нормальной концентрации ИЛ-6. Переход процесса в подострую и хроническую стадию сопровождается уменьшением содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ и увеличением концентрации ИЛ-6. Выраженность этих изменений нарастает с увеличением

площади облысения на голове и еще в большей степени у больных с субтотальной, тотальной и универсальной формами алопеции. Эти данные подтверждают важную роль, которую играют цитокины в развитии гнездного облысения, и требуют учитывать форму и стадию заболевания при назначении лечения.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных гнездной алопецией (M \pm m)

Показник	I группа (n=53)	II группа (n=36)	III группа (n=23)	Контрольная группа (n=30)
ФНО- α , пг/мл	85,8 \pm 3,7*	92,5 \pm 4,1*	128,5 \pm 6,43*	42,3 \pm 2,12
ИЛ-1 β , пг/мл	95,6 \pm 4,8*	98,4 \pm 4,9*	130,5 \pm 6,52*	39,42 \pm 1,97
ИЛ-6, пг/мл	19,6 \pm 0,98*	21,4 \pm 1,07*	22,5 \pm 1,12*	10,31 \pm 0,52
ИФН- γ , пг/мл	129,7 \pm 6,45*	116,0 \pm 5,8*	110,0 \pm 5,6*	76,0 \pm 3,8

Примечание: * достоверность различий показателей у больных по сравнению с контролем (p<0,05)

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных гнездной алопецией (M \pm m)

Группа больных	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИФН- γ , пг/мл
Контроль, n=30	39,42 \pm 1,97	10,31 \pm 0,52	42,3 \pm 2,12	76,0 \pm 3,8
I-а, n=26	105,4 \pm 4,5*	13,6 \pm 1,4	89,9 \pm 2,3*	135,7 \pm 6,4*
I-б, n=27	7,6 \pm 6,18* °	22,6 \pm 2,3* °	78,4 \pm 5,6* °	118,3 \pm 5,2* °
II-а, n= 16	115,9 \pm 5,7*	13,9 \pm 1,2	108,5 \pm 5,43*	135,6 \pm 4,7*
II-б, n= 20	86,6 \pm 4,3* °	27,8 \pm 1,39* °	89,4 \pm 4,5* °	111,5 \pm 5,5* °
III-а, n=14	135,8 \pm 2,6*	11,8 \pm 1,6	136,7 \pm 5,9*	113,8 \pm 5,1*
III-б, n=9	124,3 \pm 5,6*	29,4 \pm 4,7* °	122,6 \pm 9,3*	102,7 \pm 6,4*

Примечания: а – больные в острой, прогрессирующей стадии;

б – в подострой + хронической стадии;

* - достоверность различий показателя с контрольной группой (p<0,05);

° - достоверность различий показателя между подгруппами (p<0,05);

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобейко Ю.С. Современные тенденции в лечении больных с очаговой алопецией (обзор литературы) / Ю.С.Бобейко // Дерматология та венерология. – 2003. – № 1 (19). – С. 11–13.
2. Болотная Л.А. Очаговая и диффузная алопеция / Л.А.Болотная, Ю.С.Бобейко // Международный медицинский журнал. – 2002. – Т. 8, № 1/2. – С. 178–180.
3. Гаджигорова А.Г. Активность различных субпопуляций Т-клеток хелперов в зависимости от клинической формы гнездной алопеции /А.Г.Гаджигорова, А.Л.Пухальский, К.Н.Суворова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – №4. – С. 69-71.

4. Кулагин В.И. Анализ структуры заболеваемости детей дерматозами, выявленной по результатам консультативных приемов / В.И.Кулагин, И.В.Хамаганова, З.В.Войнич // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 5. – С. 30–31.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 412 с.
6. Олисова Ю.К. Современное представление об этиологии, патогенезе и лечении очаговой алопеции / Ю.К.Олисова, И.В.Верхогляд, И.П.Гостроверхова // Российский журнал кожных и венерических болезней. -2010. № 1, - С. 48-50.
7. Потекаев Н.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции / Н.Н.Потекаев, Г.П.Терещенко, А.Г.Гаджигороева // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 4–8.
8. Юрлова Л.В. Диференційована терапія гніздової алопеції з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей захворювання / Л.В.Юрлова // Український журнал дерматології венерології косметології. – 2008. – № 3 (30). – С. 41–45.
9. Basaravaj K.H. Efficacy of treatment modalities in alopecia areata / K.H.Basaravaj // Annales de dermatologie et de vénéréologie. – 2002. – Vol. 129. – P. 15514–15516.
10. Barahmani N. Cytokine profiling of alopecia areata phenotypic subsets / N.Barahmani, S.Donley, Y.Yang, M.Duvic // J Am Academ Dermatol. – 2005. – Vol. 52, №3. – Suppl. 1. – P. 113–117.
11. Christoph T. The human hair follicle immune system / T.Christoph, S.Muller, H.Audring // The British journal of dermatology. – 2000. – Vol. 142, № 5. – P. 862–873.
12. Nelville L.E. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel pleotropic member of the C- $\{$ -C chemokine superfamamily / L.E.Nelville, G.Mathiak, O.Bagasra // Cytokine Growth Factor Rev. – 1997. – Vol. 8. – P. 207-219.
13. Peter A. Neuropeptides and neurotransmitters in hair growth control / A.Peter, E.Hagen, E.V.Peters // European Hair Res. society. Proceedings. – 2003. P. 9.
14. Springer K. Diagnostic and treatment of alopecia / K.Springer, M.Brown, D.L.Stulberg // American family physician. – 2003. – Vol. 68. – P. 93–102.

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ФОРМИ Й СТАДІЇ ПРОЦЕСУ

Л.В.Юрлова

Досліджували цитокіни ІЛ- 1 β , ІЛ - 6 , інтерферон- γ і ФНП- α у 112 хворих на різні форми й стадії гніздової алопеції. Установлено підвищення змісту ІЛ- 1 β , інтерферону- γ і ФНП- α у хворих на гостру стадію захворювання, а ІЛ-6 - на підгостру. Виразність змін їх залежить від величини площі ділянок облісіння голови, від клінічної форми алопеції й стадії процесу. Це свідчить про важливу роль цитокінів у патогенезі захворювання.

FEATURES OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA, DEPENDING ON THE FORM AND STAGE OF THE PROCESS

L.V.Yurlova

Cytokines IL- β , IL-6, interferon- γ and TNF- α were studied in 112 patients with various forms and stages of alopecia areata. An increase in the concentration of IL-1 β , interferon- γ and TNF- α in patients in the acute stage of disease, and IL-6 - in subacute stage were found. Intensity of concentration changes depends on the alopecia area, clinical form of alopecia, and phase of the disease. This demonstrates the important role of cytokines in the pathogenesis of alopecia areata.