

5. Ловастатин-КМП в лечении пациентов старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева, Г. В. Дужак [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 1. – С. 90–96.
6. Мавров И. И. Микроциркуляция при дерматозах / И. И. Мавров, Б. И. Каруна. – К. : Здоров'я, 1985. – 136 с.
7. Озерская О. С. Косметология / О. С. Озерская. – СПб.: Искусство России, 2000. – 368 с.
8. Чернух А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – 2-е изд., стер. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
9. Brilla C. G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis / C. G. Brilla // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47, N 1. – P. 1–3.
10. Brincat M. P. The skin, carotid and intervertebral disc: making the connection! / M. P. Brincat, J. Calleja-Agius, Y. M. Baron // Climacteric. – 2007. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 83–87.
11. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs / J. H. Wang, Y. C. Liu, D. L. Cheng [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25, N 3. – P. 685–689.
12. Skin disease: diagnosis and treatment / T. P. Habif [et al.]. – 2nd ed. – Philadelphia; Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005. – 662.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЦЕЛЛЮЛИТА

Ж.В.Королёва

Использование разработанной методики лечения с применением комплексной стандартной терапии с учётом исследованного патогенеза заболевания позволило в 1,4 раза сократить продолжительность лечения при бактериальном целлюлите ($21,5 \pm 0,83$ день), что достоверно отличалось от сроков лечения в группе сравнения (соответственно $28,78 \pm 1,01$ дней у больных инфекционной экземой).

MODERN TREATMENT OF BACTERIAL CELLULITIS

Zh.V.Korolova

Using the methods of treatment with complex standard therapy taking into account pathogenesis of the disease has reduced by 1.4 times the length of treatment for bacterial cellulitis ($21,5 \pm 0,83$ per day), which is different from the period of treatment in the control group (respectively $28,78 \pm 1,01$ days in patients with infectious eczema).

УДК 116.517-07:616.155.3-07

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВИХ ТА ІМУНОМОРФОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Возняк І.Я., Сизон О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: псоріаз, імуногістохімічні показники, рівень цитокінів.

Вступ.

На сучасному етапі псоріатичну хворобу розглядають як системне захворювання, що уражує не лише шкіру (псоріаз), а й суглоби (артропатичний псоріаз) пацієнтіві супроводжується можливим розвитком типових коморбідних станів (серцево-судинної патології, хронічних запальних захворювань кишечника, метаболічного синдрому)[2, 6, 9]. Псоріаз є одним з найбільш поширених і важких дерматозів, який характеризується тривалим, з частими рецидивами перебігом, що нерідко зумовлює тимчасову непрацездатність, а іноді – інвалідність [3, 5, 7, 11]. Домінуючою вважають генетичну мультифакторну концепцію формування псоріатичного процесу, в основі якого лежить Т-лімфоцит опосередкований гіперпроліферативний стан кератиноцитів чи кісткової тканини, що формується в організмі на тлі численних імунопатологічних та неімуних процесів [1, 12, 19]. За даними Philip S. et al. (2006), дендритні клітини через ІЛ-12, ІЛ-23 активізують наївні Т-клітини, запускаючи виділення прозапальних речовин, серед них: ІЛ-17, ІЛ-22, TNF- α , інтерферон- γ , ІЛ-2, які ініціюють запалення, гіперпроліферацію кератиноцитів, остеокластів, ентероцитів, неоваскуляризацію, вазодилатацію, що й призводить до виникнення уражень шкіри та інших тканин, характерних для псоріатичної хвороби [7, 9, 20]. З'ясування патогенетичної ролі протизапальних цитокінів при псоріазі дає особливі надії на вирішення проблеми псоріазу з подальшою розробкою нових перспективних напрямів базисної терапії.

Мета дослідження.

На основі результатів клініко-лабораторного обстеження з'ясувати взаємозв'язок імуноморфологічних та цитокінових зсувів, які є послідовними змінам неангіогенезу, запальної інфільтрації, порушення дозрівання кератиноцитів при псоріазі.

Матеріал та методи дослідження.

У роботі представлено дані комплексного обстеження 85 пацієнтів з розповсюдженим вульгарним псоріазом у прогресуючій стадії, легкого та середнього ступеня важкості, чоловічої та жіночої статі віком 24-58 років, зі стажем захворювання більше одного року. Групу контролю склали 16 практично здорових осіб. Моніторинг концентрацій цитокінів TNF- α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17 у сироватці крові і синовіальній рідині проводили з використанням реактивів «Вектор-Бест», «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета (відповідно ІЛ-8, ІЛ-17) – ИФА-БЕСТ», а рівень ІЛ-22 – «HumanIL-22» ELISA за методом, який базувався на «сендвіч» варіанті твердофазового ІФА із застосуванням моноклональних антитіл до зазначених інтерлейкінів. Для імуногістохімічного (ІГХ) дослідження було використано формалін-фіксовані та парафін-залиті взірці забарвленні гематоксиліном-еозином. Перегляд препаратів здійснювався за допомогою світлового мікроскопу Leica DMLS. В якості первинних використовувалися моноклональні антитіла до CD3, CD68, Ki-67, VEGF, CD34, p63, S100 і поліклональне антитіло до MMP-9. Титр антитіл добирали окремо для кожного маркера з використанням у якості розчинника розчину antibody diluent (DakoCytomation). Для порівняння використовували (з урахуванням закону розподілу) параметричні (t-критерій Стьюдента) і непараметричні критерії (U-критерій Манна-Уїтні), критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між факторами розраховували коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r).

Результати та їх обговорення.

У структурі досліджуваних пацієнтів із вульгарним псоріазом переважали особи чоловічої статі (59 % пацієнтів), мешканці міста (70 %), які не працюють – 52 %. Розподіл за віком вказував на більшу поширеність захворювання серед осіб зрілого (61 %) та середнього (33 %) віку. Сімейний характер хвороби виявлено у 13 % обстежених. Серед факторів, які передували розвитку шкірних проявів захворюван-

ня, відмічалися: стресові ситуації констатовано у 24 (28 %) випадках, зловживання алкоголем – у 5 (6 %), мікробно-вірусний чинник – у 7 (8 %) осіб, травму – у 6 (7 %). Причини початку захворювання не зазначили 26 % осіб. Переважали зимовий – у 37 (44 %) та недиференційований – у 35 (50 %) пацієнтів типи дерматозу. Серед обстежених пацієнтів помірно рецидивуючий перебіг дерматозу виявлений у 34 % осіб, часто рецидивуючий перебіг – у 57 % та безперервно рецидивуючий перебіг – у 9 % пацієнтів. За ступенем важкості всі випадки псоріазу були поділені на легкий (з ураженням менше 3 % поверхні шкіри) – 36 спостереження (42 %) та середній (з ураженням від 3 до 10 відсотків поверхні шкіри) – 49 спостережень (58 %). Псоріаз як хронічне циклічне захворювання характеризується потужною динамікою місцевих змін, які не зовсім співпадають з класичними клінічними стадіями псоріазу. У роботі ранні зміни на світлооптичному рівні фіксували впродовж перших 24 год у вигляді розширення та звивистості судин сосочків дерми і помірних периваскулярних лімфоцитарних інфільтратів з невеликим набряком навколишньої строми. Маркер CD34 (рис. 1- А), що дає специфічну мембранну / субмембранну реакцію з ендотелієм судин, допоміг більш детально оцінити якісні та кількісні зміни структури судин на ранніх стадіях розвитку псоріазу, коли епідерміс ще має звичайну будову при забарвленні гематоксилін-еозином (Г-Е). Використовуючи шкалу інтенсивності васкуляризації шкіри за Amin M.M. [16], ми з'ясували, що псоріатично ушкодженні ділянки дерми в середньому мали $(17,87 \pm 1,07)$ мікросудини при збільшенні ($\times 400$), що відповідає рівню помірної васкуляризації (11-20 капілярів). Середній показник ормальної шкіри контрольної групи – $4,42 \pm 0,67$ на рівні слабкої васкуляризації (4-10 капілярів), що статистично вірогідно відрізняється від загальної групи хворих на псоріаз ($p < 0,001$). Виявилось, що кількість судин у спостереженнях з середнім ступенем важкості вдвічі більша, ніж при легкому перебігу псоріазу ($p < 0,001$), і в 5,1

разу більша, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з даними Maha Mohamed Amin із співавт. (2012) про те, що щільність судин у зразках біоптатів шкіри при легкому ступені важкості відповідає помірній васкуляризації (11-20 капілярів), а при середньому – вже на рівні значної васкуляризації (21-28 капілярів). Статистично вірогідно обидві групи різняться між собою ($p < 0,05$) та з контрольною групою ($p < 0,05$). Ангіогенез завжди супроводжується підвищенням експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF), втягнутих в патологічний процес тканин. ІГХ дослідження біоптатів шкіри з маркером VEGF уже на початку розвитку псоріазу показало у пацієнтів значно підвищену експресію VEGF в кератиноцитах епідермісу (крім зроговілого шару), навколосудинних інфільтратах дерми псоріатично ушкоджених ділянок порівняно з шкірою осіб контрольної групи (рис. 1- В). Інтенсивність забарвлення псоріатично змінених ділянок шкіри при вульгарному псоріазі відповідала здебільшого третій категорії – сильна реакція (більша кількість інтенсивно забарвлених клітин) – у 63 % випадків, тоді як нормальний епідерміс контрольної групи з маркером VEGF завжди давав помірну (20 %) або слабку реакцію (80 %) – II-ї та I-ї категорій забарвлення ($p < 0,001$). Нами також був виявлений помірний кореляційний зв'язок між збільшенням інтенсивності експресії маркера VEGF і посиленням важкості перебігу псоріазу звичайного ($r = +0,430$; $p < 0,05$), що свідчить про важливість процесів неангіогенезу в патогенезі цього захворювання і необхідність застосування лікувальних заходів з впливом безпосередньо на дану ланку патогенезу для коригування важкості перебігу. Це відкриває значні можливості для терапії гуманізованим моноклональним антитілом до VEGF у пацієнтів з псоріазом. У базальному шарі епідермісу спостерігали підвищену мітотичну активність, що асоціювалася з псоріатичним акантозом. Видовження акантотичних тяжів нагадувало паралельно розташовані «пробір-

ки в стоячку». Потовщення самого епідермісу завдяки елонгації тяжів сягало 400-500 мкм (при нормі 90 мкм) і трансформувалося в так звану «псоріазоподібну» гіперплазію. Видовження акантотичних тяжів за рахунок проліферації кератиноцитів базального рівня з призупиненням їхнього подальшого диференціювання призводить до базально-клітинної гіперплазії, що візуалізується при ІГХ дослідженні з маркером базально-клітинної диференціації р63. Індекс експресії маркера р63 (рис. 1 – С) загальної групи в середньому становив $(72,56 \pm 1,41) \%$ на 100 кератиноцитів, що у 6 разів перевищує аналогічний показник контрольної групи – $(12,11 \pm 1,04) \%$ ($p < 0,001$). Для більш ефективної ідентифікації мітотично-активних клітин базального шару ми також використали маркер клітинної проліферації Ki-67. Він дає специфічну інтрануклеарну реакцію в усіх, крім G₀, фазах клітинного циклу. Його експресія підвищується з прогресією клітинного циклу від G1 до M-фази, що відображається в інтенсивності забарвлення. Індекс проліферації кератиноцитів (П) у хворих на псоріаз становив $(35,95 \pm 2,07) \%$, що суттєво перевищувало показник здорової шкіри у пацієнтів контрольної групи $(6,27 \pm 0,45) \%$ ($p < 0,001$). З'ясовано, що П кератиноцитів епідермісу прогресивно збільшувався від показників контрольної групи, включаючи групу легкого ступеня ($p < 0,001$), до показників спостережень псоріазу середньої важкості ($p < 0,001$). Результати досліджень свідчили, що мітогенна активність всіх клітин базального і значної частини шипуватого шарів епідермісу прямо пропорційно залежала від активності запалення, що корелює з важкістю перебігу псоріазу ($r = +0,451$; $p < 0,05$). У стадії папули судини дермальних сосочків залишаються розширеними, звивистими, а їхній просвіт заповнений нейтрофілами. Для визначення співвідношення Т-лімфоцитів, клітин Лангерганса та макрофагів в периваскулярних інфільтратах на стадії папули ми провели ІГХ дослідження з маркерами CD3 (Т-лімфоцити), S100 (клітини Лангерганса) та CD68 (макрофаги), що дають специфічну

реакцію з відповідними клітинами. Таким чином, на 1 клітину Лангерганса припадає в середньому 2-3 CD68⁺ макрофага, 3-4 нейтрофіла та 10-15 CD3⁺ Т-лімфоцита. Аналізуючи у біоптатах хворих розподіл Т-лімфоцитів на різних рівнях багатошарового плоского епітелію в стадії папули, можна визначити нерівномірність інфільтрації з густішою концентрацією клітин в шипуватому та базальному шарах навколо судинних сосочків. Але слід зазначити, що кількість Т-лімфоцитів в епідермісі була в декілька разів меншою порівняно з периваскулярними інфільтратами дерми, звідки починається екзоцитоз запальних клітин. Отже, середні показники внутрішньоепідермального розташування CD3⁺ Т-лімфоцитів в 10 полях зору ($\times 400$) становили $(28,63 \pm 2,13)$ клітини, внутрішньодермального – $74,71 \pm 3,05$, індекси співвідношення епідермально / дермального розташування CD3⁺ Т-лімфоцитів визначилися на рівні $0,38 \pm 0,03$. Для порівняння показники контрольної групи здорової шкіри становили: в епідермісі $4,17 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), в дермі $8,11 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). Індекс епідермально / дермального розташування CD3⁺ Т-лімфоцитів $0,51 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Проведене нами ІГХ дослідження для виявлення протеїну S100 в клітинах Лангерганса однойменним моноклональним антитілом допомогло описати особливості структури та розташування цих клітин у шкірі при псоріазі. Порівнюючи кількість клітин Лангерганса в епідермісі і дермі, визначали рівномірний розподіл цих клітин з невеликою перевагою інтраепідермального розташування. При цьому внутрішньодермальні клітини Лангерганса мали значно менше розгалужених відростків, ніж інтраепідермальні, і розташовувались завжди в безпосередньому контакті з судинами і Т-лімфоцитами. Середні показники інтраепідермального розташування клітин Лангерганса в 10 полях зору ($\times 400$) становили $(7,18 \pm 0,46)$ клітини; відповідні показники інтрадермального скупчення (переважно навколо судин) дорівнювали $6,54 \pm 0,29$, а індекс співвідношення епідермально / дермального розташування клітин

Лангерганса в стадію папули – $1,11 \pm 0,03$. Виявили такі середні значення кількості клітин Лангерганса здорової шкіри у контрольній групі: в епідермісі – $4,24 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), у дермі – $1,89 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), індекс епідермальний / дермальний розташування в здоровій шкірі – $2,24 \pm 0,05$ ($p < 0,01$). Таким чином, збільшення кількості клітин Лангерганса при псоріазі вульгарному порівняно з контрольною групою було статистично значущим. При дослідженні макрофагального компонента запальної інфільтрації була виявлена зворотна тенденція, а саме: найбільшу кількість $CD68^+$ клітин зауважили навколо судин в сосочках дерми і лише поодинокі інтраепідермальні макрофаги – в базальному шарі епідермісу, що допомогла з'ясувати специфічна цитоплазматична реакція з маркером $CD68$. При цьому середні показники внутрішньоепітеліального розташування $CD68^+$ макрофагів в 10 полях зору ($\times 400$) становили $(2,71 \pm 0,11)$ клітини; показники внутрішньодермального поширення – $11,27 \pm 0,59$, індекс співвідношення епідермальний/дермальний розташування $CD68^+$ макрофагів при псоріазі дорівнював $0,24 \pm 0,01$. При дослідженні показників контрольної групи отримали наступні результати: в епідермісі $CD68^+$ макрофагів налічувалося $1,01 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), у дермі – $3,35 \pm 0,04$ ($p < 0,001$), індекс епідермальний/дермальний розташування становив $0,30 \pm 0,02$ ($p < 0,01$). Статистично вірогідна різниця інтенсивності макрофагальної інфільтрації в загальній та контрольній групах виявлена як для інтрадермального, так і внутрішньоепітеліального розташування $CD68^+$ макрофагів. Згідно з результатами нашого дослідження, розподіл $CD3^+$ і $CD68^+$ мононуклеарів та $S100^+$ дендритних клітин в епідермісі та дермі також змінювався залежно від ступеня важкості перебігу захворювання. Беручи до уваги значення показників експресії маркера $CD3$, кількість активованих Т-лімфоцитів прогресивно збільшувалась і в епідермісі, і в дермі досліджених біоптатів, та найбільших значень набула при псоріазі середньої важкості $33,42 \pm 3,54/89,19 \pm 5,16$, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)

і групою легкого ступеня важкості перебігу ($p < 0,01$). Статистично вірогідна різниця інтенсивності макрофагальної інфільтрації в епідермісі і в дермі досліджених біоптатів за маркером $CD68$ була виявлена як між двома групами дослідження ($p < 0,01$), так і порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Щодо клітин Лангерганса в епідермісі, згідно з критерієм Мана-Уїтні, статистично вірогідну різницю між групами з легким і середнім ступенем важкості перебігу не виявлено ($p > 0,05$). Але кількість дендритних клітин збільшилась в дермі при легкому ступені важкості порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), та в епідермісі і в дермі при псоріазі середнього ступеня важкості ($p < 0,05$). Нейтрофіли, що розташовані в інтракорнеальних мікроабсцесах, міжепітеліальних композитах та навколосудинних інфільтратах дермальних сосочків мають протеолітичну активність щодо сусідніх тканин та активують ензими із родини ММП. Це підтверджують позитивні ІГХ реакції з антитілом до ММП-9 в місцях скупчення нейтрофілів у вигляді ділянок забарвлення інтенсивно коричневого кольору (4-а категорія інтенсивності забарвлення) (рис.1 – D). Взагалі всі шари епідермісу, окрім зроговілого, мали підвищений рівень експресії маркера ММП-9. До того ж експресія ММП-9 тісно пов'язана з ангиогенезом і виявляється в клітинах навколосудинних інфільтратів та ендотелії судин. Порівняно з нормальною шкірою контрольної групи, що з маркером ММП-9 демонструвала слабку реакцію (перша категорія забарвлення) в епідермісі та судинах дерми, визначали статистично вірогідне підвищення експресії ММП-9 при звичайному псоріазі (друга – четверта категорія забарвлення) ($p < 0,01$). До того ж, волосяні фолікули, що на рівні епідермісу виглядають більш менш збереженими, в цей час на рівні дерми в зовнішній волосяній піхві демонстрували гіперплазію кератиноцитів з підвищенням експресії маркерів $p63$, VEGF та ММП-9. Навколо волосяних цибулин спостерігали ділянки значно ділятованих судин, інфільтрати з Т-лімфоцитів, що свідчить про залучення в процес не лише епиде-

рмісу і дерми, а й придатків шкіри.

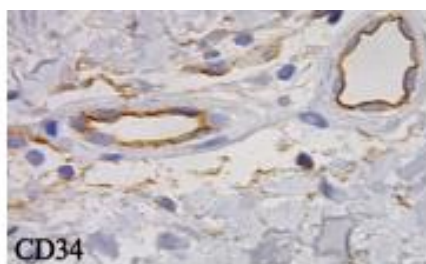


Рис. 1 – А. Ранні зміни, що на світлооптичному рівні, що можна зафіксувати – це розширення та звивистість судин сосочків дерми і помірні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати з невеликим набряком навколишньої стріми. Маркер CD34, що дає специфічну мембрану реакцію з ендотелієм судин, допомагає більш детально оцінити якісні та кількісні зміни структури судин (рис. А).

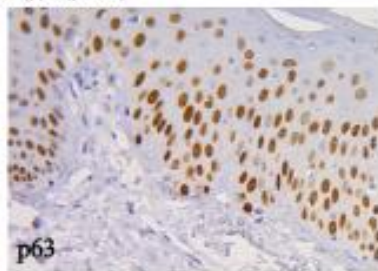


Рис. 1 – С. Видквієння акантотичних ґнів за рахунок проліферації кератиноцитів базального шару з зупинкою ґнього подальшого диференціювання призводить до базально-клітинної гіперплазії, яку можна побачити завдяки ІГХ дослідженню з маркером базально-клітинної диференціації p63 (рис. 2 В). Псоріатичний акантоз на стадії папули, базально-клітинна плерплазія, інтранулеарна реакція з маркером p63

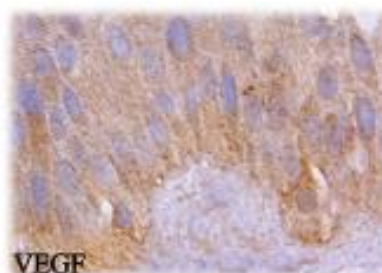


Рис. 1 – В. Ангіогенез завжди супроводжується підвищенням експресії фактору росту ендотелію судин (VEGF) втягнутих в патологічний процес тканин. ІГХ дослідження біоптатів шкіри з маркером VEGF навіть на початку розвитку захворювання показало значно підвищену експресію фактору росту ендотелію судин в кератиноцитах епідермісу (окрім зрілого шару) (рис. 2 Г) та в ендотелії судин і навколосудинних інфільтратах дерми псоріатично ушкоджених ділянок

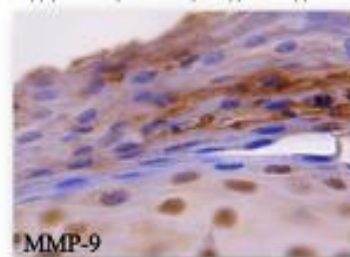


Рис. 1 – Д. Надмірна позитивна реакція з маркером MMP-9 навколо інтракорнеального мікробсцесу Munro-Saboulaud, що розташований в самій верхівці паракератозного підвищення рогового шару епідермісу

Рисунок 1 А – D. Імуногістохімічні зміни шкіри хворих на псоріаз.

При дослідженні розподілу значень експресії маркера MMP-9 залежно від важкості перебігу псоріазу звичайного за рекомендаціями AronsonPeterJ. (2008) встановлено також суттєве підвищення експресії цього маркера порівняно з контрольною групою. Значні зміни спостерігали при псоріазі середнього ступеня важкості в зонах інтракорнеальних абсцесів Мунро, ділянках пустульозу Когоя, навколосудинних інфільтратах дерми із численними нейтрофілами. Згідно з точним тестом Фішера, розподіл спостережень за інтенсивністю цитоплазматичного забарвлення клітин маркером MMP-

9 в усіх групах показав вірогідну різницю з $p < 0,05$. Встановлено вірогідний помірний кореляційний зв'язок між збільшенням інтенсивності експресії маркера MMP-9 і підсиленням важкості перебігу псоріазу звичайного ($r = +0,532$; $p < 0,05$). При дослідженні експресії маркера p63 встановлено, що підвищення проліферації кератиноцитів епідермісу безпосередньо пов'язане з подальшою характеристикою патологічного процесу при псоріазі – базально-клітинною гіперплазією епідермісу. Виявлено підвищення індексу базально-клітинної гіперплазії в псоріатично зміненій шкірі, яке набуває надмі-

рних значень, порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), але не залежить від важкості перебігу ($p > 0,05$ між групами з легкою та середньою важкістю перебігу псоріазу), що свідчить про універсальність проявів порушення дозрівання кератиноцитів, типів перебігу псоріазу, що потребує лише ініціації з боку запальних клітин і далі не залежить від обсягу запального інфільтрату. При зниженні активності запалення (старінні бляшок) кількість нейтрофілів різко знижувалася, але незначна кількість мононуклеарів завжди містилася в нижче розташованих рівнях супрапапілярного епідермісу. Дермальний запально-клітинний інфільтрат ставав дедалі легшим, ніж в ранніх ушкодженнях та на стадії папули. Він складався з активованих $CD3^+$ Т-лімфоцитів, але значно меншої кількості $CD68^+$ макрофагів, ніж в попередніх ушкодженнях, і зовсім поодиноких нейтрофілів. Клітини Лангерганса, кількість яких в епідермісі значно не змінювалась при зниженні запалення, характеризувалися втратою розгалужених відростків, що на стадії папули контактували з кератиноцитами усіх шарів епідермісу, виконуючи свою антигенпрезентуючу функцію. Цікавим є той факт, що плазматичні клітини і еозинофіли були відсутні в нашому дослідженні при псоріатичних ушкодженнях на всіх етапах розвитку, що потребує подальшого детального дослідження. У дермі регресуючої псоріатичної папули кількість імунцитів навколосудинних запальних інфільтратів різко знижувалася, а в епідермісі редукувалась інтенсивність епідермальної гіперплазії та повністю реставрувався зернистий шар. Лише судини сосочків дерми залишалися розширеними із помірним післязапальним фіброзом. ІГХ характеристика псоріатичних папул, що регресували, свідчила про зниження проліферативної активності до рівнів нормальної шкіри (5-9 %) або трохи вище (11-16 %), що частіше мало місце при додатковому подразненні або травмуванні патологічно зміненої ділянки, зниження кількості клітин Лангерганса, особливо в дермі, та повну відсутність нейтрофільної та $CD3^+$ Т-лімфоцитарної інфільтрації епідермісу. Базально-клітинна гіперплазія значного зниження не набувала і у всіх ви-

падках не досягала значень нормальної шкіри контрольної групи ($12,21 \pm 1,04$ %), залишаючись на рівні ($30,16 \pm 2,10$ %), що свідчить про порушення диференціювання кератиноцитів цієї ділянки і можливість раннього рецидиву.

Таким чином, активність запалення шкіри при псоріазі можна з'ясувати за станом нейтрофілів, макрофагів та проліферативної активності базального шару, а персистенцію подальшого патологічного процесу – за наявністю базально-клітинної гіперплазії, надекспресії маркерів MMP-9, VEGF та дилатації судин з Т-лімфоцитарними інфільтратами. Процеси розвитку або регресу псоріатичних бляшок залежать від наявності в шкірі клітин, що ініціюють та підтримують запалення (лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини), але перебувають з ними в складних стосунках, що вимагає подальшого дослідження, можливо з урахуванням клітин, які супресують імунну відповідь. Тому, виключно морфологічні критерії не можуть слугувати вірогідними показниками одужання пацієнтів з псоріазом і потребують додаткового проведення ІГХ досліджень. З метою порівняти роль цитокінів, ми поділили хворих із псоріазом теж на дві вибірки: I група – хворі з легким перебігом хвороби та II – зі середньої важкості псоріатичного патологічного процесу. Перспективним є визначення значення у патогенезі псоріазу цитокінової активності TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22. Цитокіни – біологічно високоактивні білки, що регулюють ріст, функціонування та диференціювання клітин і допомагають регулювати імунну відповідь та запальні процеси [4, 8, 10]. Кератиноцити секретують низку цитокінів і хемокінів, які, в свою чергу, активують або ж інгібують імунну відповідь [13, 14, 17]. Аналіз досліджень експресії цитокінів показав, що Th1-клітини можуть ініціювати та підтримувати патологічний процес в перебігу псоріазу [15, 18]. Перш за все, ми вивчали експресію в сироватці крові Th1 індукованого цитокіну, а саме TNF- α . Відомо, що в природі все підкоряється єдиній діалектичній закономірності: дія всіх без винятку факторів в

більший чи менший кількості діаметрально протилежна, жоден з них не можна вважати корисним чи шкідливим для людського організму без його кількісної оцінки. Точна роль TNF- α безумовно вимагає подальшого вивчення, а висока ефективність анти-TNF- α терапії свідчить про центральну роль цього цитокіну в розвитку дерматозу. Аналіз експресії TNF- α у периферичній крові пацієнтів, хворих на псоріаз, свідчить про його значне підвищення (19,81 пг/мл) порівняно з контролем (8,55 пг/мл). Отримані дані показали відсутність взаємозв'язків рівня TNF- α з віком і статтю пацієнтів. У роботі спостерігали підвищення в 5-11 разів рівня IL-1 β сироватки крові хворих, зокрема: у I-ій групи хворих – до $9,4 \pm 1,5$ пг/мл, у II-ій – $20,2 \pm 2,1$ пг/мл та $1,8 \pm 1,2$ пг/мл – у групі контролю, $p < 0,01$. Зауважили перевищення в 60 разів рівня IL-8 сироватки крові ($153,9 \pm 17,4$ пг/мл, $p < 0,01$) відповідних еталонних показників з найбільшим значенням у пацієнтів II групи – $197,6 \pm 23,4$ пг/мл. Виявлене у хворих переважання цитокінів макрофагального походження (IL-1 β , IL-8), особливо на ранніх етапах розвитку хвороби із вірогідною різницею між показниками I і II груп ($p < 0,01$), дало змогу прогнозувати розвиток у них деструктивних процесів. У хворих на псоріаз рівень прозапального IL-17 збільшився (у I-ій групі – $13,7 \pm 3,1$ пг/мл, у II-ій – $19,4 \pm 2,8$ пг/мл та $1,6 \pm 0,5$ пг/мл – у групі контролю, $p < 0,01$) з вираженою тенденцією до його зростання у перші 6 місяців з моменту появи шкірного синдрому при псоріазі та зниження – починаючи від року. Виявили, що у хворих незалежно від активності псоріазу вміст Th17-зв'язаного IL-22 зростав в 5 разів порівняно з еталонном, становлячи у I групі – $25,7 \pm 1,8$ пг/мл, а в II – $23,8 \pm 2,0$ пг/мл, $p < 0,01$. При дифузному псоріазі спостерігали найвищі показники IL-17, IL-22, що свідчить про ризик розвитку аутоімунних реакцій. При обстеженні 15 пацієнтів з псоріазом виявили перевищення у 2-5 разів рівня прозапальних IL-1 β , IL-8, IL-17 у шкірних біоптатах відповідних значень у сироватці

крові ($p < 0,05$). На жаль, при визначенні концентрації цитокінів в периферичній крові неможливо виявити справжнє походження цитокінів, адже зміни концентрації зазначених біологічно активних речовин можуть бути зумовлені кількома чинниками, серед яких: продукування, тканинне чи клітинне депонування, елімінація та розпад цих білків. Окрім цього, не виключене одночасне існування інших джерел цитокінів поряд із циркулюючими T-клітинами.

Висновки.

Сьогодні зусилля дерматологів, імунологів і патоморфологів направлені на виявлення додаткових прогностичних ознак, що дають змогу з'ясувати особливості перебігу вульгарного псоріазу та ефективності терапії, яку будуть застосовувати для його лікування. Встановлено, що реалізація імунно-патологічного процесу при псоріазі здійснювалася за рахунок вірогідного зниження ($p < 0,01$) у сироватці крові хворих рівнів цитокінів IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, TNF- α , які свідчать про напруженість стрес-реалізуючих механізмів пацієнтів навіть на етапі клінічної стабілізації шкірного процесу. Достовірне підвищення концентрації даних цитокінів в сироватці крові (більше, ніж у 2-3 рази) та шкірі (більше, ніж у 2-5 рази відповідних значень групи контрол ($p < 0,05$)) хворих в перші місяці з моменту виникнення шкірного синдрому псоріатичної хвороби може слугувати додатковим діагностичним критерієм для прогнозування персистенції подальшого патологічного процесу. Для виявлення особливостей перебігу псоріазу (ризик тяжкого перебігу, оцінки імовірності персистенції подальшого патологічного процесу), окрім стандартного морфологічного доцільно використовувати ПХ дослідження з використанням маркерів ангіогенезу CD34, VEGF, проліферативної активності Ki-67, базально-клітинної гіперплазії p63, стромальної деградації MMP-9, інфільтрації мононуклеарами CD3, CD68 та клітинами Лангерганса S100, кількість яких значно збільшується порівняно із контрольною групою (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При цьому, псоріаз середнього ступеня важкості характеризується вірогідно біль-

шою щільністю мікросудин на 1 кмк ($p < 0,05$), інфільтрацією CD3+ Т-лімфоцитами ($p < 0,05$) епідермісу і дерми, інфільтрацією CD68+ макрофагів дерми, активністю VEGF-залежного ангиогенезу ($p < 0,05$), проліферативною активністю ($p < 0,05$), експресією MMP-9 ($p < 0,05$) ніж псоріаз легкого ступеня та здорова шкіра пацієнтів контрольної групи. Підвищення експресії маркерів VEGF та MMP-9 при

вульгарному псоріазі звертає увагу щодо можливої ефективності таргетної терапії гуманізованими моноклональними антитілами до фактора росту ендотелію судин, інгібіторами ММП, на підставі виявлення кореляційних зв'язків між збільшенням інтенсивності експресії відповідних маркерів і підсиленням важкості перебігу псоріазу звичайного ($r_{VEGF} = +0,430$, $r_{MMP-9} = +0,532$).

Список літератури.

1. Бабанин В.А. Особенности Т-клеточного инфильтрата в коже больных псориазом при NB-UVB (311 нм) терапии / В.А. Бабанин // Таврический мед.- биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 3, ч.2. – С. 17–21.
2. Бадокін В.В. Сучасна терапія псоріатичної артропатії / В.В. Бадокін // Consilium Medicum. – 2005. – №7. – С. 23-27.
3. Беляев Г.М. Псориаз, псориатическая артропатия / Г.М. Беляев, П.П.Рижко. – [3-е изд., доп.]. – М. : Мед. Пресс-информ, 2005. – 272 с.
4. Бережная Н.М. Сложности интерпретации цитокиновой регуляции при патологии (астма, рак, дерматиты) / Н.М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5, №3. – С. 368 – 369.
5. Буянова О.В. Стан проблем етіопатогенезу, лікування хворих на псоріаз в Україні, розробка сучасних теорій. Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень / О.В. Буянова, Х.Д. Аль-Рамлаві // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.– 2005.– № 4.– С. 36–39.
6. Возняк І.Я. Аналіз показників експресії, імуногістохімічних маркерів проліферації, васкуляризації, базальноклітинної гіперплазії, стромальної деградації, cd3+ і cd68+ мононуклеарної інфільтрації та клітин Лангерганса в залежності від форми та важкості перебігу псоріазу / І.Я. Возняк, І.С. Шпонька, Т.В. Святенко, О.В. Пославська // Морфологія. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 117–126.
7. Глухенький Б.Т. Вопросы этиологии и патогенеза псориаза / Б.Т. Глухенький // Иммуитет и болезни: от теории к тера-
8. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза / М.И. Курдина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С. 3 – 8.
9. Кутасевич Я.Ф. Сучасний погляд на псоріатичну хворобу / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник // Мистецтво лікування. – 2005. – № 6. – С. 6–11.
10. Маннанов А.М. Иммунологические и клинические особенности течения псориаза у детей / А.М. Маннанов, Н.Б. Бабабекова, К.Н. Хаитов // Врач-аспирант. –№4(47).–2011.– С. 667-675.
11. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадокін, В.И. Альбанова [и др.] . – М., 2007. – 306с.
12. Степаненко Р.Л. Патогенетична роль імунних факторів у формуванні запальних процесів при псоріазі / Р.Л. Степаненко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2013. – № 4. – С. 84-92.
13. Суханова Н.М. Иммуноморфологические маркеры нарушения дифференцировки и пролиферации клеток в коже больных псориазом / Н.М. Суханова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №3. – С. 29–31.
14. Сизон О.О. Характеристика змін деяких показників клініко-лабораторного обстеження хворих при артропатичному псоріазі / О.О. Сизон // Львів. мед. часопис = ActaMedicaLeopoliensia . – 2014. – Т.10, №3-4. – С.56 - 60.
15. Хайрутдинов В.Р. Роль Т-регуляторних кліток в патогенезі псоріазу / В.Р. Хайрутдинов, А.Ф. Михайличенко,

М.С. Мухина и др. // Вестник дерматологии и венерологии.– 2011.– № 5. – С.78–86.

16. Amin M.M. Immunohistochemical study of osteopontin, Ki-67, and CD34 of psoriasis in Mansoura, Egypt / M.M. Amin, Z.A.Azim // Indian. J Pathol. Microbiol. – 2012. – Vol. 55. – P. 56–60.

17. Christophers E. The immunopathology of psoriasis / E. Christophers // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1996. – Vol. 110. – P.119-206.

18. Guilhou J.J. Immunopathogenesis of Psoriasis: News in an Old Concept / J.J. Guilhou

// Dermatology.– 1998.–Vol.197.–P.310–312.

19. Griffiths C.E.M. Psoriasis: pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E.M. Griffiths, J.N.W.N.Barrer // Lancet. – 2007. – Vol.370. – P. 263-271.

20. Voznyak I. Immunohistochemical parameters of neoangiogenesis in patients with psoriasis / Т. Svyatenko, I. Voznyak // Дерматовенерология. Косметология. – 2015. – № 1(1). – С. 9–16.

SPECIAL ASPECTS OF CYTOKINE AND IMMUNOMORPHOLOGIC SERIES OF CHANGES IN PATIENTS WITH PSORIASIS

I.Y. Voznyak, O.O. Syzon

Found the prevalence of psoriasis incidence among men (59%), increase in the frequency of undifferentiated type of psoriasis (50%) with frequently relapsing course (57%) and greater prevalence of the disease among mature (61%) and medium (33%) age persons. Based on immunohistochemical, pathomorphological studies in patients with psoriasis of moderate severity, increased expression of markers had been detected of VEGF and MMP-9 neoangiogenesis, which provided high – in 49% and 67% and excessive reaction in 18% and 25% cases respectively. Moderate correlation relationship had been established between the increase in the intensity of expression of these markers and increased severity of psoriasis. It had been proven that the number of vessels in the observations with a medium severity is twice as many as in mild psoriasis ($p < 0.001$), and 5 times more than in the control group ($p < 0.001$). Dependence of marker expression and proliferation index of epidermal keratinocytes on the severity of dermatitis course had been proven. Dependence of index expression of R63 marker on the severity of psoriasis had not been found. Statistically significant difference of CD3 infiltration + T lymphocytes ($p < 0.05$) of epidermis and dermis, CD68 infiltration + macrophage of the dermis, increased expression of MMP-9 ($p < 0.05$) had been established in psoriasis of medium severity compared to mild psoriasis and healthy skin. Serum of patients had been detected with a significant ($p < 0,01$) increase of the level of cytokines IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, TNF- α , indicating the intensity of patient stress mechanisms, even at the stage of clinical stabilization of skin process. Significant increase in the concentration of these cytokines in serum (more than 3 times) and skin (more than 3-5 times of the corresponding values of control ($p < 0.05$)) in patients during the first months since the beginning of psoriatic skin disease syndrome may serve as an additional diagnostic criterion for predicting the persistence of subsequent pathological process. To identify special aspects of psoriasis course (risk of severe course, evaluation of the probability of persistent pathological process) and to choose the treatment strategy, immunological and immunohistochemical studies should be used except the standard morphological one.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВЫХ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Возняк И.Я., Сызон О.О.

Выявлено преобладание заболеваемости псориазом среди мужчин (59%), рост частоты

ты недифференцированного типа псориаза (50%) с часто рецидивирующим течением (57%) и большую распространенность заболевания среди лиц зрелого (61%) и среднего (33%) возраста. На основании результатов иммуногистохимических, патоморфологических исследований у больных псориазом средней степени тяжести выявлено повышение экспрессии маркеров неангиогенеза VEGF и MMP-9, которые давали высокую – в 49% и 67% и чрезмерную реакцию в 18% и 25% случаев соответственно. Установлена умеренная корреляционная связь между увеличением интенсивности экспрессии данных маркеров и усилением степени тяжести псориаза. Доведено, что количество сосудов в наблюдениях со средней степенью тяжести вдвое больше, чем при легком течении псориаза ($p < 0,001$), в 5 раз больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Доказана зависимость экспрессии маркера и индекса пролиферации кератиноцитов эпидермиса от степени тяжести дерматоза. Зависимости индекса экспрессии маркера P63 от тяжести псориаза не обнаружено. Установлено при псориазе средней степени тяжести статистически достоверная разница инфильтрации CD3+ Т-лимфоцитами ($p < 0,05$) эпидермиса и дермы, инфильтрации CD68 + макрофагов дермы, повышение экспрессии MMP-9 ($p < 0,05$) по сравнению с псориазом легкой степени и здоровой кожей. Установлен в сыворотке крови больных достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, TNF- α , что свидетельствует о напряженности стресс-реализующих механизмов пациентов, даже на этапе клинической стабилизации кожного процесса. Достоверное повышение концентрации данных цитокинов в сыворотке крови (более чем в 3 раза) и коже (больше, чем у 3-5 раза соответствующих значений контроля ($p < 0,05$)) больных в первые месяцы с момента возникновения кожного синдрома псориатической болезни может служить дополнительным диагностическим критерием для прогнозирования персистенции дальнейшего патологического процесса. Для выявления особенностей течения псориаза (риска тяжелого течения, оценки вероятности персистенции дальнейшего патологического процесса) и разработки тактики лечения, кроме стандартного морфологического целесообразно использовать иммунологическое и иммуногистохимическое исследования.

УДК 616.53-002.282

ВЗАЄМОДІЯ РОЖЕВИХ ВУГРІВ З ІНШИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Р.Ф.Айзятұлов, Я.О.Полях, О.С.Пойманова

Донецький національний медичний університет (м.Лиман, Україна)

Ключові слова: розацеа, етіологія, патогенез.

Актуальність теми.

Рожеві вігрі (розацеа) - хронічне поліетіологічне захворювання при якому страждає частіше за все шкіра обличчя, характеризується прогресивною течією, епізодичною та персистою еритемою, телеангіоектазіями, запальними папулами,

пустулами, вузлами з тенденцією до дифузійної тканинної гіперплазії сальних залоз і сполучної тканини [3, 4, 11,14, 17, 18, 19, 22, 23]. На частку розацеа припадає близько 5-10% в загальній структурі захворюваності серед хронічних дерматозів [3, 4, 14, 18, 23]. Розацеа має медико-соціальне значення, так як патологічний процес переважно розташований на відкритих ділянках шкіри і впливає на соціальне благополуччя