

В. В. Шухтін, В. С. Гойдик*, І. М. Шухтіна, А. І. Гоженко*

*Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65082 Одеса
*Державне підприємство "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту
МОЗ України", 65039 Одеса*

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШКІРИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

(Представлено акад. НАМН України М. Я. Головенком)

Стаття присвячена вивченню основних ланок патогенезу ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в стадії СНІДу на основі вивчення імунodefіциту і ролі дисбіозу. Встановлено, що у хворих на СНІД ураження шкіри і слизових оболонок спостерігаються у понад 80 % випадків, особливо на III (32,5 %) і IV (66,4 %) стадіях ВІЛ-інфекції. Ураження шкіри знаходяться в залежності від ступеня пригнічення імунітету: при зниженні кількості CD4 T-лімфоцитів менше 200 мкл⁻¹ збільшується частота і тяжкість захворювання шкіри у хворих на СНІД. У хворих на СНІД при морфологічних дослідженнях в ділянках неушкодженої шкіри виявлено ряд особливостей їх будови. У власне шкірі зареєстровано чергування ділянок з впорядкованим (сітчастим) розташуванням пучків фіброзних і м'язових волокон і ділянок, де ця впорядкованість змішана. Переважна більшість волокон – еозинofільні. Характерною також є лімфoідна інфільтрація і порушення мікроциркуляції. Мікроскопічне дослідження епідермісу не виявило візуального чіткого ділення на шари. У розвитку захворювань шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначальну роль в етіології має їх причина, а умови, що складаються в ступені зменшення імунного захисту організму внаслідок зниження кількості CD4 T-лімфоцитів, як основної ланки патогенезу, з подальшою участю вторинних патогенетичних ланок, серед яких важливу роль відіграють явища дисбіозу. На підставі чого обґрунтовано новий напрям в удосконаленні лікування дерматологічної патології у хворих на СНІД на основі доповнення антиретровірусної терапії заходами щодо корекції дисбіозу пребіотиками.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ураження шкіри, дисбіоз, імунodefіцит, лікування патології шкіри.

За офіційними даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) ВІЛ/СНІД-інфекція зареєстрована у 152 країнах світу, при цьому дані щодо загальної кількості ВІЛ-інфікованих людей коливаються від 13 до 20 млн [15, 17]. Проблема вивчення клінічного перебігу СНІДу пов'язана з різноманітністю проявів патології, яка з патофі-

зіологічних та патогістологічних позицій потребує подальшого поглибленого вивчення [3, 14].

Дерматологічні прояви часто є першими симптомами, що змушують пацієнта звернутися до лікаря. Шкірні ураження відносяться до найбільш частоті патології у ВІЛ-інфікованих і в більшості випадків з'являються на стадії вторинних клініч-

Одеський національний медичний університ

В. В. Шухтін — професор кафедри дерматології та венерології, д.мед.н.

І. М. Шухтіна — доцент кафедри внутрішньої медицини № 3, к.мед.н.

УкрНДІ медицини транспорту

А. І. Гоженко — директор інституту, д.мед.н., професор (medtrans2@rambler.ru)

В. С. Гойдик — провідн.н.с. клінічного відділу, д.мед.н.

© В. В. Шухтін, В. С. Гойдик, І. М. Шухтіна, А. І. Гоженко, 2016.

них проявів СНІДу. Найчастіше спостерігається поєднання кількох дерматозів інфекційного та/або неінфекційного генезу. Особливістю інфекційних дерматозів у ВІЛ-інфікованих є асоціативність мікробної флори та її агресивність, диссемінований характер уражень, важкий і рецидивуючий перебіг дерматозу, стійкість до терапії, що призначається, можливість уражень не лише шкіри, але й внутрішніх органів.

У ВІЛ-інфікованих найчастіше зустрічаються стафілококові і стрептококові піодерміти. Особливостями їх проявів і перебігу є диссемінований характер уражень, незвична клінічна картина уражень, зумовлена комбінацією кількох збудників (стафілокок золотистий, стрептокок, вірус герпесу, цитомегаловірус (CMV); атипіві мікобактерії та ін.), торпідність до терапії і часті рецидиви [1, 18].

В основі розвитку хронічних неінфекційних дерматозів лежать порушення клітинно-опосередкованого імунітету, який призводить до активації умовно-патогенної (сапрофітної) мікрофлори шкіри. Встановлено, що в шкірі ВІЛ-інфекція уражає не лише Т-хелпери, макрофаги, а й клітини Лангерганса, які відіграють важливу роль в імунних реакціях і, можливо, є місцем первинного проникнення і накопичення ВІЛ. Більшість уражень шкіри виникають за умови зниження чисельності Т-хелперів до 100 клітин і нижче в 1 мл крові. Судинні ураження шкіри також досить часто зустрічаються у ВІЛ-інфікованих і можуть бути представлені телеангіоектазіями (множинними), геморагічним васкулітом, тромбоцитопенією. До папуло-сквамозних уражень шкіри відносяться ксероз шкіри, псоріаз, іхтіоз. Зустрічаються також рецидивуюча кропив'янка, рожевий лишай Жиберга, токсикодермії та інші дерматози, серед яких виділяються неопластичні дерматози, зокрема епітеліоми, В-клітинні лімфоми і саркома Капоши (СК) [13, 16, 19]. Таким чином, патологія шкіри займає одне з провідних місць при ВІЛ-інфекції.

Останніми роками досягнуті значні успіхи у лікуванні ВІЛ-інфекції і збільшенні тривалості життя пацієнтів, тому набуває актуальності питання атипового, невластивого перебігу, зокрема, дерматологічних ускладнень захворювання у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Враховуючи частоту неінфекційних дерматозів у ВІЛ-інфікованих хворих, на сьогодні вкрай важливим є не лише з'ясування етіології, а й вивчення патогенезу цих захворювань [2, 4, 6].

Вивчення цих питань є надзвичайно важливим як в плані ранньої діагностичної настороженості і діагностичного обстеження пацієнтів при підозрі на ВІЛ-інфекцію, так і в діагностиці та лікуванні пізніших періодів захворювання, враховуючи атиповий перебіг ускладнень. Зокрема необхідно вивчити залежність характеру і перебігу дерматозів

у хворих на СНІД від стану імунідепресії (CD4 Т-лімфоцитів), впливу на динаміку шкірної патології антиретровірусної терапії (АРТ) [9, 10]. І, що особливо важливо, з'ясувати роль не лише первинних (імунідефіциту), а й вторинних можливих ланок патогенезу при ВІЛ-інфекції, які можуть істотно доповнювати роль імунідефіциту в патогенезі дерматологічної патології [5, 12]. Це дозволить уточнити патогенез патології шкіри, що можна буде використати для вдосконалення діагностики і лікування цього контингенту хворих [7, 8, 11].

Мета роботи — з'ясувати основні ланки патогенезу ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у стадії СНІДу на основі вивчення імунідефіциту і ролі дисбіозу та патогенетично обґрунтувати використання засобів лікування дисбіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Обстежувані та методи. Клінічні дослідження проведені на 372 хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному Центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом (ОЦПБ СНІД). При аналізі матеріалу враховували клінічний діагноз, клінічну стадію ВІЛ-інфекції, супутні захворювання, дані імунологічних досліджень, інструментальні і лабораторні методи обстеження, гістологічне (цитологічне) дослідження шкіри. Усі хворі отримували базову терапію і симптоматичне лікування залежно від супутньої патології.

Загальноклінічні методи включали: визначення рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів і лімфоцитів, ШОЕ, рівня CD4 Т-лімфоцитів і вірусного навантаження (РНК ВІЛ). Також проводилося визначення титрів імуноглобулінів М і Е, в окремих випадках – дослідження крові методом полімеразної ланцюгової реакції, які використовувалися для підтвердження діагнозу опортуністичної інфекції. Аналіз венозної крові проводився в лабораторії ОЦПБ СНІД за допомогою: гематологічного аналізатора «*Micros-60*» (США), імуноферментного аналізатора «*Tescan*» (Швейцарія), апарата для визначення вірусного навантаження ВІЛ «*ABBOT*» (США), проточного цитометру «*FacsCalibur*» (США).

Біохімічні методи дослідження включали: визначення концентрацій загального і прямого білірубіну, глюкози, тригліцеридів, холестерину, заліза, загального білка плазми крові, альбуміну, сечової кислоти, сечовини, креатиніну; активності аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гама-глутамілтрансептидази, амілази; тимолову пробу. Дослідження проводили на фотоелектроколориметрі КФК-3 та біохімічному аналізаторі «*Hitachi 902*» (Японія).

Імунологічні дослідження проводили в імунологічній лабораторії ОЦПБ СНІД методом проточної лазерної цитофлуориметрії (ПЛЦ), тестом

FASTCount з використанням моноклональних антитіл до і після лікування. Метод ПЛІЦ дає змогу визначити кількісну і функціональну характеристику T- і B-лімфоцитів, абсолютну кількість T-хелперів (CD4/CD3), абсолютну кількість цитотоксичних T-клітин (CD8/CD3) та абсолютну кількість усіх T-клітин (CD3). Кількість CD4 T-лімфоцитів визначали методом проточної цитофлуориметрії.

Досліджували біоптати шкіри обличчя і слизової оболонки твердого піднебіння у 29 хворих на ВІЛ/СНІД, у яких при обстеженні захворювань шкіри не виявлено. Забір матеріалу здійснювали склеротомом діаметром 2,5 мм. Біоптати отримували під місцевою анестезією (хлоретил) з шкіри обличчя у ділянці зовнішнього слухового проходу (ділянка вилицюватої кістки, або ділянка соскоподібного відростка). Біоптат твердого піднебіння отримували щипком після лідокаїнової анестезії відповідної ділянки. Отриманий матеріал фіксували 30 діб в 4 % розчині параформальдегіду. Після фіксації матеріал проводили через спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин за загальноприйнятою методикою. З отриманих блоків виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 7 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином і за Ван-Гізоном з дофарбуванням фукселіном. Отримані препарати досліджували під світловим мікроскопом «Prima Star» (фірма «Zeiss», Німеччина). Оцінювали вміст колагену, організацію волокнистої частини власне шкіри, стан і організацію епідермісу; структурні особливості волосся, волосяного каналу, сальних залоз.

Експериментальні дослідження. Проведено 4 серії експериментів на 90 білих щурах лінії Вістар (самці, 10-12 міс, масою 280-400 г). Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) тотальним кровопусканням із серця з дотриманням вимог Європейської конвенції (*European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe.* – 18.03.1986. – *Strasbourg*, 1986. – 52 р.). Для подальшого дослідження брали: селезінку, кров та зразки шкіри з поголеної бічної поверхні тулуба. Зі зразків шкіри готували гомогенат із розрахунку 50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ-буфера.

Серія I. Експерименти проведені на 18 щурах (самці, 10 міс, середня маса тіла 280 г), імунодефіцит викликали шляхом двократного (з інтервалом у 2 доби) внутрішньочеревним введенням препарату цитостатику циклофосфана (виробництва ЗАТ «Київмедпрепарат») з розрахунку 45 мг/кг на одну ін'єкцію. Щурів виводили з експерименту через 7 і 14 діб.

Досліджували клітинний склад крові, активність печінкових маркерів у сироватці крові (білірубін, лужна фосфатаза), визначали органний індекс селезінки. У гомогенаті шкіри визначали

рівень маркерів запалення: активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, активність маркера мікробного обсіменіння – уреазі, показник неспецифічного імунітету – активність лізоциму, а також рівень гіалуронової кислоти. По співвідношенню активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а по співвідношенню відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом А. П. Левицького в умовних одиницях[10].

Серія II. Експерименти проведені на 24 білих щурах (самці, 11 міс, середня маса тіла 350 г), розподілених на 4 рівні групи: 1 — норма, 2 — експериментальний імунодефіцит, який відтворювали внутрішньочеревним введенням циклофосфана з розрахунку 45 мг/кг маси тіла два рази з інтервалом у 2 доби, виводили з експерименту на 8 добу, 3 — експериментальний дисбіоз, який відтворювали шляхом введення з питною водою (в кількості 5 мл) лінкоміцину (ФКА «Здоров'я», Україна) з розрахунку 60 мг/кг маси тіла на добу впродовж 5 діб, виводили з експерименту на 14 добу; 4 — ліпополісахарид (ЛПС) з *E. coli* («Sigma», США) внутрішньочеревно з розрахунку 50 мкг/кг маси тіла на добу впродовж 8 діб, виводили з експерименту на 9 добу. У гомогенаті шкіри визначали рівень біохімічних маркерів запалення, дисбіозу та неспецифічного захисту по нижче наведеним методикам.

Серія III. Експерименти проведені на 18 щурах (самці, 10 міс, середня маса тіла 280 г), розподілених на три групи: 1 — норма, 2 — імунодефіцит, який викликали внутрішньочеревним введенням циклофосфана з розрахунку 45 мг/кг маси тіла два рази з інтервалом у 2 доби. Виводили з експерименту на 14-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця з додержанням вимог Європейської конвенції. 3 — імунодефіцит + щодня з кормом тварини отримували препарат пребіотик Квертулін з розрахунку 150 мг/кг. З експерименту виводили на 14-ту добу під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця з додержанням вимог Європейської конвенції.

Висікали з бокової поверхні тулуба шкіру, голили шерсть та готували гомогенат з розрахунку 50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ-буфера.

У гомогенаті шкіри визначали рівень маркерів запалення: активність антиоксидантного ферменту каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а також активність уреазі, активність лізоциму і по співвідношенню їх відносних активностей – ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким[10].

Серія IV. Експерименти проведені на 30 білих щурів лінії Вістар (самці, 12 міс, середня маса тіла 400 г). У 24 з них викликали експериментальний

імунодефіцит за допомогою цитостатика циклофосфану, який вводили внутрішньоочередивно два рази з інтервалом 2 доби з розрахунку 45 мг/кг маси тіла. З цього числа 18 щурів за 7 днів до введення циклофосфана отримували щодня з питною водою (в кількості 5 мл) пребіотик Квертулін (що містив біофлавоноїд кверцетин, поліфруктозид інулін, цитрат кальцію), виготовлений НПА “Одеська біотехнологія” згідно з технічними умовами ТУ У 10.8-13903778-040:2012; гігієнічний висновок Міністерства охорони здоров’я України № 05.03.02.06/44484 від 17.05.2012 р., з розрахунку 125, 250 і 375 мг/кг маси тіла, причому прийом препарату тривав і в період моделювання імунодефіциту, всього 14 діб. Тварин виводили з експерименту на 14 добу шляхом тотального кровопускання із серця з додержанням вимог Європейської конвенції.

У гомогенаті шкіри визначали рівень маркерів запалення, гіалуронової кислоти, активність уреаз, лізоциму і каталази. По співвідношенню активності каталази і концентрації МДА розраховували АПІ, а по співвідношенню відносних активностей уреаз і лізоциму — ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [10].

У сироватці крові визначали ті ж показники, що і в шкірі (за винятком гіалуронової кислоти та уреаз) та концентрацію глюкози.

Дослідження виконані на базі ДУ “Інститут стоматології НАМН України”.

Експериментальні та клінічні дослідження виконані з дотриманням біоетичних норм і схвалені комісією з біоетики ДП “УкрНДІ МТ” (акт № 1/15 від 04.02.2014 р.).

Статистичні — варіаційний і кореляційний аналіз за допомогою персонального комп’ютера РС Pentium III 800 MHz в електронних таблицях Microsoft Excel 98 для Windows 98.

Результати дослідження та їх обговорення. Обстежено 372 хворих (чоловіків — 233 (62,6 %), жінок — 139 (37,4 %)). З усіх хворих АРТ отримувало 192 пацієнти (51,6 %), і не отримували — 180 (48,4 %).

Згідно з класифікацією ВООЗ клінічних стадій ВІЛ-інфекції, хворих з I стадією не було, з II стадією було 4 хворих (1,1 %), з III стадією — 121 (32,5 %), з IV стадією — 247 (66,4 %) хворих.

Отже, до обстежуваної групи (372 пацієнти) увійшли практично лише хворі з тяжким перебігом ВІЛ-інфекції III і IV стадій захворювання, відповідно і рівень імунної недостатності був максимальним.

За мірою імунологічної недостатності, залежно від абсолютної кількості CD4 T-лімфоцитів, визначали: рівень CD4 T-лімфоцитів більше 1000 кл./мкл — у 6 пацієнтів (1,8 %), від 1000 до 501 кл./мкл — у 24 (7,4 %), від 500 до 201 кл./мкл — у 124 (38,3 %),

від 200 до 51 кл./мкл — у 110 (33,9 %), менше за 50 кл./мкл — у 60 пацієнтів (18,7 %).

Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів характерними були системні порушення: у 55,1 % хворих спостерігалася протеїнурія, у 23,1 % — лейкоцитурія, у 22,8 % — еритроцитурія, у 29,6 % — циліндрурія, у 43,8 % — бактерійурія, у 21,3 % спостерігалася збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові. Проведені обстеження показали, що 92,2 % обстежених хворих на ВІЛ/СНІД мають різноманітні дерматологічні захворювання, які можуть бути не лише першими, але іноді й єдиними його клінічними проявами; збільшення зачервнених лімфовузлів у поєднанні зі змінами селезінки і перикарда є транзиторним синдромом, що відноситься до СНІД-асоційованого комплексу. Наростання тяжкості і перехід в термінальну стадію СНІД здатні призвести до генералізації шкірно-слизових уражень і посилювання поліорганних розладів. У цих випадках можуть приєднатися гістоплазмоз, токсоплазмоз, глибокі мікози, СК.

Тяжкий перебіг дерматозів, їх генералізація, поєднання шкірних проявів із загальними симптомами типу лихоманки, слабкості, діареї, болів у кістках, суглобах, м’язах т. ін. є несприятливими прогностичними симптомами і потребують обов’язкового дослідження крові на антитіла ВІЛ. Загальною властивістю всіх шкірних проявів при ВІЛ-інфекції є тривалий стан, що протікає роками, при якому до теперішнього часу ніхто не може передбачити, коли після зараження у цього пацієнта проявляться різні шкірні симптоми. Слід підкреслити, що у частини хворих ураження шкіри мали неінфекційний характер.

В стаціонарному відділенні ОЦПБ СНІД нами були консультовані більше 372 ВІЛ-інфікованих з різними шкірними ураженнями, які супроводжувалися змінами ряду показників імунітету, судячи зі зменшення як лімфоцитів, так і, особливо, рівня CD4 T-лімфоцитів у всіх пацієнтів, що підтверджують дані про зменшення T-хелперів, як провідної ланки патогенезу СНІДу (табл. 1).

Дані, наведені в табл. 1, дають підставу вважати, що ураження шкіри і слизових оболонок виникають на фоні вірусного навантаження, що свідчить про наявність і можливу етіологічну дію ВІЛ, спостерігається помірне пригнічення як неспецифічного захисту, судячи зі зниження у більшості хворих загальної кількості лейкоцитів, так і більшою мірою специфічного, разом зі зниженням протиінфекційного захисту. Виходячи з того, що основною патогенетичною ланкою розвитку інфекційних захворювань у хворих на СНІД розглядається імунодефіцит, нами проведено вивчення залежності шкірної патології від міри пригнічення специфічного імунітету — за кількістю CD4 T-лімфоцитів, а

Таблиця 1

Стан імунітету при ураженні шкіри і слизових оболонок у хворих на СНІД ($M \pm m$)

Нозологія (ступінь тяжкості)	Питома вага хворих, %	Лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$	Лімфоцити крові, %	CD4 T-лімфоцити кл./мкл	Вірусне навантаження, тис. копій/мл
Кандидоз порожнини роту (тяжка форма)	82,26	4,3 \pm 0,5	15 \pm 3,9	105 \pm 10,58	15,2 \pm 0,8
Кандидозний вульвовагініт (тяжка форма)	5,7	21 \pm 2,81	5,18 \pm 0,5	115 \pm 10,9	85,4 \pm 8,3
Псоріаз, зимова форма, стадія загострення (тяжка форма)	8,2	5,3 \pm 0,8	26,3 \pm 2,6	120 \pm 11,8	9,8 \pm 8,7
Оперізуєчий лишай (тяжка форма)	0,81	6,3 \pm 1,1	28,4 \pm 2,9	140 \pm 13,8	10,3 \pm 9,9
Плоскоклітинна карцинома (середньої тяжкості)	0,27	3,4 \pm 0,3	25,3 \pm 2,4	200 \pm 19,9	90,1 \pm 8,6
Мікоз шкіри (тяжка форма)	35	8,3 \pm 2,3	16,4 \pm 1,6	180 \pm 18,3	9,1 \pm 8,9

Таблиця 2

Частота захворювань шкіри і слизових оболонок залежно від рівня CD4 лімфоцитів і лейкоцитів у хворих на СНІД, $M \pm m$

Рівень CD4 T-лімфоцитів, мкл ⁻¹	Нозологія (ступінь тяжкості)	Лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$	Лімфоцити крові, %
500-400 ($n = 18$)	Лімфоаденопатії, бактеріальні та грибкові ураження шкіри (легкий)	4,2 \pm 0,9	4,4 \pm 1,03
400-300 ($n = 52$)	Саркома Капоши, оперізуєчий лишай, волохата лейкоплакія (середній)	3,9 \pm 1,12	3,4 \pm 0,89
300-200 ($n = 123$)	Кандидоз (ротової порожнини, піхви), простий герпес, бактеріальні інфекції (середній)	5,1 \pm 0,92	2,5 \pm 0,92
200-100 ($n = 147$)	Пневмоцистоз, криптококоз, гістоплазмоз, токсоплазмоз, грибкові інфекції (тяжкий)	4,0 \pm 0,88	1,6 \pm 0,45
100-50 ($n = 32$)	Лімфома, цитомегаловірус; комплекс M. avium (тяжкий)	4,5 \pm 1,05	0,6 \pm 0,34

так само неспецифічного — за загальною кількістю лейкоцитів у периферичній крові. Встановлено, що залежно від рівня CD4 T-лімфоцитів і терміну захворювання можна визначити високий ризик розвитку різних клінічних станів залежно від вираженості зменшення кількості цих клітин (табл. 2).

При цьому захворювання набували генералізованого характеру і відрізнялися наполегливим рецидивуючим перебігом. Туберкульоз, СК і неходжкінська лімфома можуть з'явитися у будь-який час, але найчастіше це відбувається при зменшенні кількості CD4 T-лімфоцитів нижче 400/мкл при туберкульозі та СК і 50/мкл при неходжкінській лімфомі.

Отримані дані свідчать про те, що між мірою пригнічення специфічного імунітету, наявністю та тяжкістю шкірної патології є залежність, судячи з показників загальної кількості лімфоцитів, та особливо CD4 T-лімфоцитів. В той же час загальна кількість лейкоцитів змінюється мало. Встановлено також, що при важкій імуносупресії залежність між мірою пригнічення імунітету і тяжкістю клінічного перебігу патології шкіри і слизових оболонок не є абсолютною. Про це свідчать отримані дані про те, що у хворих на СНІД найбільш важкі форми патології шкіри розвиваються після зниження CD4 T-лімфоцитів нижче 200 лімфоцитів в 1 мкл, але подальше зменшення кількості CD4 T-лімфоцитів, а, отже, і пригнічення імунітету не завжди супроводжується наростанням тяжкості патології.

Дані щодо частоти шкірної патології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю CD4 T-лімфоцитів нижче 400 в мкл підтверджують класичні уявлення про те, що пригнічення імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є основним патогенетичним механізмом виникнення захворювань шкіри внаслідок зниження протиінфекційного захисту, в першу чергу, від сапрофітної мікрофлори. Одним з ранніх симптомів ВІЛ-інфекції у 82,3 % хворих був стійкий кандидоз слизової оболонки рота і періанальної ділянки, особливо в тих випадках, коли в анамнезі відсутні дані про діабет, лікування антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами або хіміотерапію з приводу онкологічних захворювань. Таким чином, хронічні форми кандидозу є одними з маркерів ВІЛ-інфекції. Кандидози зустрічалися майже у 80 % ВІЛ-інфікованих. Кандидози при ВІЛ-інфекції і СНІД відрізнялися більшою площею ураження. У половині випадків кандидоз порожнини рота при СНІД служить передвісником СК або іншої серйозної опортуністичної інфекції. В той же час в клінічній практиці і за нашими даними часто кандидоз є першим або основним захворюванням при СНІДі. У зв'язку з цим дерматологи і лікарі інших спеціальностей мають бути знайомі з особливостями клініки кандидозу у ВІЛ-інфікованих.

Таким чином, за нашими даними патологія шкіри у ВІЛ-інфікованих хворих відноситься до найбільш частих ускладнень СНІДу. Частота

патології, як правило, зростає у зв'язку з мірою імунної недостатності внаслідок зменшення CD4 T-лімфоцитів. Важливо відзначити, що, судячи з кількості CD4 T-лімфоцитів і вмісту лімфоцитів у периферичній крові, специфічний імунітет завжди пригнічений, тоді як неспецифічна реактивність, за даними загальної кількості лейкоцитів, змінюється в меншій мірі. Проте пряма залежність з кількістю CD4 T-лімфоцитів не завжди виявляється, що особливо видно при проведенні АРТ, коли відновлення нормальної кількості клітин CD4 T-лімфоцитів не супроводжується одночасною повною позитивною динамікою дерматологічної патології, що припускає наявність і інших ланок патогенезу. Проте, слід звернути увагу на те, що у цій групі пацієнтів зростає також частота і тяжкість неінфекційних уражень шкіри (псоріаз, СК). Останнє послужило основою для припущення, що у ВІЛ-інфікованих хворих можуть виникати функціонально-морфологічні зміни шкіри, які знижують її резистентність в цілому, поза прямим зв'язком зі зменшенням кількості CD4 T-лімфоцитів, викликаного ураженням ВІЛ-інфекцією.

Звертає на себе увагу, що при СНІДі розвиток вторинного імунodefіциту є умовою не лише інфекційних уражень шкіри і слизових оболонок, але і виникнення неінфекційних захворювань. Це можна розцінювати лише як те, що знижується при СНІДі не лише імунний захист шкіри і слизових оболонок, але і, мабуть, змінюються якісь інші їх властивості, що додатково зменшує резистентність цих тканин та є основою розвитку захворювань.

На підставі вивчення патології шкіри і її залежності від міри пригнічення імунітету, судячи з величин кількості CD4 T-лімфоцитів в крові, нами підтверджено, що хоча пригнічення імунітету є основною ланкою патогенезу, проте, мабуть, існують і інші механізми ураження. Було висловлено припущення, що ці механізми можуть не лише пригнічувати імунну систему, але більшою мірою викликати додаткові порушення в шкірі, що може змінити її реактивність і вплинути на перебіг захворювань шкіри. Це положення було ґрунтоване на тому, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у стадії СНІДу розвиваються не лише інфекційні, але й неінфекційні ураження шкіри. Проте, можливо, разом з цією первинною ланкою з'являються і інші вторинні ланки патогенезу. Для перевірки цього припущення нами було проведено вивчення будови шкіри у хворих на СНІД поза зоною шкірної патології.

Гістологічне (цитологічне) дослідження шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з патологією шкіри дозволило отримати ряд нових даних (табл. 3).

Дані, приведені в табл.3, свідчать про те, що в усіх обстежених пацієнтів при наявності дерматологічної патології в уражених зонах шкіри спосте-

рігаються структурно-функціональні зміни шкіри. Але отримані нами дані дозволяють припускати і наявність інших, не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, які можуть також сприяти виникненню і посиленню її патології.

Таблиця 3

Гістологічне дослідження шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Гістологічний висновок	Кількість хворих	%
Дерматит з уповільненим перебігом, порушення диференціювання	34	9,1
Атрофія, гідропічні зміни псевдопластичного осередку	100	26,9
Дерматит (пригнічення процесів диференціювання клітин)	115	30,9
Дистрофічні зміни шкіри, порушення білок-синтезуючої функції шкіри, пригнічення процесів диференціювання	106	28,5
Дистрофія та порушення процесів диференціювання в усіх елементах шкіри	10	2,7
Шкіра з дистрофічними проявами, порушенням процесу циклічного диференціювання	7	1,9

Виходячи з відомих клінічних досліджень про поєднаний характер уражень шкіри і слизових оболонок нами проведено морфологічне дослідження цих тканин у здорових осіб і ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Відбір матеріалу робили в аналогічних місцях, причому, у ВІЛ-інфікованих без шкірної патології вивчали неушкоджену шкіру і слизові оболонки.

При макроскопічному дослідженні неушкодженої шкіри хворих на ВІЛ/СНІД звертала на себе увага її деяка блідість, виявлене зниження тургору, що проявлялося легким узяттям її в дрібну складку, а також деяка зовнішня сухуватість (пергаментність). При мікроскопічному дослідженні у власне шкірі спостерігається непорядкованість розташування фіброзних і м'язових пучків. Самі пучки візуально потоншені, волокна в них вкорочені. Між пучками визначаються проміжки, що створює враження розпушування власне шкіри. Фіброзні волокна базofilні, що свідчить про зміну їх фізико-хімічних властивостей (рис. 1).

У хворих на ВІЛ/СНІД в ділянках шкіри поза зонами розвитку патологічних процесів виявляються структурно-функціональні особливості, що дозволяють зробити висновок, що головним у зниженні міри диференціювання та лімфоїдної інфільтрації є імунodefіцит. Зміни в слизовій оболонці у хворих на ВІЛ/СНІД мають аналогічний шкірі характер. Аналогічні зміни спостерігаються і у хворих без ознак дерматологічних захворювань. Після курсу АРТ ступінь морфо-функціональних змін шкіри і слизової оболонки зменшується, проте повної нормалізації структури не спостерігається.

Отримані результати підтвердили положення про те, що патологія шкіри у хворих на ВІЛ/СНІД,

в першу чергу, пов'язана та є наслідком імунодефіциту. В той же час, абсолютної залежності тяжкості ураження шкіри, особливо в динаміці захворювання (після проведення АРТ) немає. Це припускає наявність інших патогенетичних ланок виникнення дерматопатології, що підтверджується наявністю порушень диференціювання в шкірі та слизовій поза зоною інфекційного процесу, які можуть бути додатковими умовами, сприяючими зниженню резистентності шкіри.

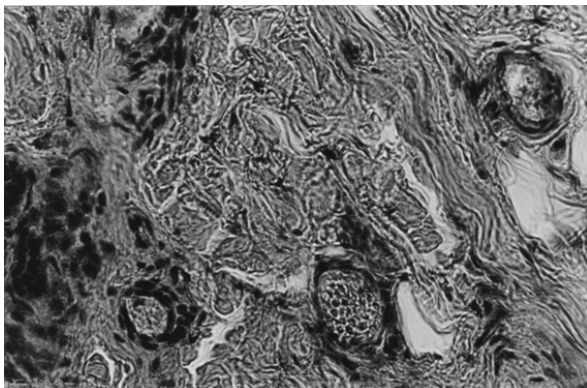


Рис. 1. Шкіра хворого на ВІЛ/СНІД. Укорочення фіброзних волокон власне шкіри, розпушування волокон (забарвлення за Ван-Гізоном, $\times 200$).

Таким чином, результати клінічних досліджень дозволили нам дійти висновку про те, що разом з основною ланкою патогенезу СНІД-асоційованих захворювань, в патогенезі можуть брати участь і додаткові механізми, які, посилюючи імунний дефіцит, також можуть впливати на виникнення і перебіг захворювання шкіри та слизових оболонок. Одним з таких можливих механізмів може виступати дисбіоз, наявність якого можна очікувати виходячи із особливостей інфекційної дерматологічної патології хворих на ВІЛ/СНІД та наявності інших опортуністичних захворювань, що потребують антибіотикотерапії. Для з'ясування наявності та ролі дисбіозу у розвитку дерматологічної патології при імунодефіциті нами були проведені експериментальні дослідження.

Метою експериментальних досліджень було вивчення стану мікробіоценозу і запально-дистрофічних процесів, а також рівня захисних систем шкіри тварин з експериментальним вторинним імунодефіцитом, що, на нашу думку, до певної міри можна вважати моделлю імунодефіциту, який розвивається при СНІДі.

Дослідження проводили при експериментальному імунодефіциті, який викликали у піддослідних тварин шляхом двократного внутрішньоочеревинного введення цитостатика циклофосфана (серія І).

При вивченні динаміки виникнення і розвитку експериментального імунодефіциту виявлено

ряд патофізіологічних явищ. Так, введення цитостатика призводить до імунодефіциту, судячи із змін кількості лейкоцитів і лімфоцитів, які носять двофазний характер. Важно відзначити, що при виявленому двофазному характері зміни кількості лейкоцитів в крові, ступень дисбіозу прогресивно зростає при експериментальному імунодефіциті.

Представлені в табл. 4 дані свідчать про те, що через 7 діб після введення цитостатика спостерігається лейкопенія, що свідчить про розвиток імунодефіцитного стану, яка ще через тиждень змінялася на гіперлейкоцитоз, як реакцію на виникаючі наслідки у вигляді інфекційних ускладнень. У тому числі і збільшеного надходження з кишечника ліпополісахарида (ЛПС) у наслідок також одночасного ураження печінки, про що свідчать виявлені нами зміни печінкових маркерів білірубину і лужної фосфатази.

Найбільш значущі, на наш погляд, дані наведені в табл. 4, з якої видно, що при імунодефіциті в шкірі щурів різко збільшується активність уреаз, що свідчить про збільшення в 7-12 раз мікробного обсіменіння шкіри. При одночасному зниженні активності лізоциму (особливо в другий термін — в 2,4 рази) це вказує на різке збільшення міри дисбіозу в шкірі щурів з імунодефіцитом: у 5,8 раз через 7 діб і в 16,3 раз через 14 діб.

Таким чином, згідно з отриманими даними можна зробити висновок, що при експериментальному вторинному імунодефіциті у щурів розвиваються дисбіотичні явища у шкірі, які можуть також зумовлювати місцеве пригнічення імунітету та сприяти виникненню запально-дистрофічних процесів в шкірі. Про це свідчить прогресуюче збільшення в шкірі ферменту еластази від $(10,8 \pm 0,9)$ мккат/кг до $(16,5 \pm 1,0)$ мккат/кг ($P \leq 0,01$) на 14 добу експерименту і, як наслідок, зменшення рівня гіалуронової кислоти. Це може бути наслідком пригнічення імунного захисту, що сприяє активізації сапрофітної мікрофлори, присутньої на шкірі. Біохімічними ознаками запальних процесів в шкірі є також виявлені нами понижені показники каталази і індексу АПП.

Таблиця 4

Активність уреаз, лізоциму і ступінь дисбіозу в шкірі щурів з імунодефіцитом ($n = 6$) $M \pm m$

Група	Уреаза, мккат/кг	Лізоцим, од./кг	Ступінь дисбіозу, од.
Норма	$0,015 \pm 0,008$	134 ± 10	$1,0 \pm 0,1$
Імунодефіцит, 7 діб	$(0,111 \pm 0,019)^{***}$	$(103 \pm 14)^*$	$(5,8 \pm 0,8)^{**}$
Імунодефіцит, 14 діб	$(0,172 \pm 0,024)^{***}$	$(55 \pm 15)^{**}$	$(16,3 \pm 2,9)^{***}$

Примітки. * — $P > 0,05$, ** — $P > 0,01$, *** — $P > 0,001$ порівняно з нормою.

Не виключено і дерматотропний вплив на шкіру антигенів, особливо, ліпополісахариду, що поступає із-за зниження функціональних можливостей печінкового фільтра. Ці дані вказують на те, що поряд із зменшенням *CD4 T*-лімфоцитів у патогенезі вторинного імунодефіциту можуть брати участь механізми дисбіозу та дають певні підстави на перспективу використання антидисбіотичних засобів (про- або пребіотиків).

Для перевірки патогенетичної ролі дисбіозу в зміні функціонально-біохімічних властивостей шкіри, що приводить до надлишкового потрапляння в організм ліпополісахариду з кишечника, проведено подальші дослідження.

Метою даного фрагмента дослідження стало порівняльне вивчення патогенної дії на шкіру щурів трьох видів дії: імунодефіциту (ІД), кишкового дисбіозу і ліпополісахариду. Патогенну дію цих трьох чинників оцінювали в гомогенатах шкіри за рівнем біохімічних маркерів запалення (еластаза, МДА) і дисбіозу (уреаза, лізоцим, ступінь дисбіозу по А. П. Левицькому) [10].

Отримані дані дозволили виявити ряд загальних і специфічних змін у шкірі при цих моделях. Так, активність еластази достовірно підвищується при всіх видах моделювання патології, але більше всього — при кишковому дисбіозі. У цій групі достовірно зростає рівень і іншого маркера запалення — МДА, який лише проявляє тенденцію до збільшення при вторинному імунодефіциті і практично не змінюється при дії ЛПС (табл. 5).

Таким чином, висловлене раніше припущення про генез порушень в шкірі, що виникають при імунодефіциті, підтвердилися даними про те, що кишковий дисбіоз, що індукується введенням лінкоміцину, викликає найбільші порушення, причому в їх розвитку бере участь і ЛПС, хоча, мабуть, він не є єдиним патогенетичним механізмом в пошкодженні шкіри.

Отримані дані також свідчать про те, що отримані при вторинному імунодефіциті зміни рівня маркерів запалення можуть бути зумовлені розвитком дисбіозу, одним з проявів якого є розвиток ендотоксикозу за рахунок дії ЛПС (табл. 5).

бливо значно знижувались при дисбіозі та імунодефіциті і менше при введенні ЛПС. Результатом ураження шкіри дійсно був дисбіоз (індекс дисбіозу збільшувався у 21 раз), у вісім разів зростала активність уреазы з одночасним зменшенням специфічного захисту шкіри, судячи по дворазовому зменшенню кількості лізоциму.

Наслідком запальних процесів шкіри виявилося і зниження рівня гіалуронової кислоти від (302 ± 34) мг/кг до (174 ± 21) мг/кг ($P < 0,01$), що може сприяти проникненню через шкіру мікроорганізмів.

Як можливий засіб протидії патогенному впливу дисбіозу використовують пробіотики (препарати що містять пробіотичні бактерії (біфідумбактерії, лактобацили), які позитивно впливають на макроорганізм, пребіотики (речовини, стимулюючи зріст, збільшення кількості пробіотичних бактерій — інулін, лактулоза та інші) та їх поєднання (синбіотики).

Отримані нами дані дозволяють передбачити можливу терапевтичну ефективність цих препаратів для корекції запально-дистрофічних змін шкіри при експериментальному імунодефіциті. В той же час, перспективним, мабуть, може бути їх поєднання з гепатопротекторними засобами, оскільки переважна більшість обстежених хворих на СНІД мала патологію печінки, що сприяє як прогресу дисбіозу, так і зростанню антигенного навантаження на організм, зокрема, із-за збільшення надходження з кишечника ЛПС.

Одним із засобів, що поєднують в собі властивості пребіотика, гепатопротектора і адаптогена, є пребіотик Квертулін, що містить біофлавоноїд кверцетин, поліфруктозід інулін, цитрат кальцію. Як показали проведені раніше дослідження, він істотно знижує патогенну дію дисбіозу і ендотоксинемії як в експерименті так і в клініці. У зв'язку з цим в подальших серіях було вивчено вплив пребіотика Квертулін, на ступінь дисбіозу і морфофункціональні прояви запальних процесів в шкірі.

На рис. 2 представлені результати визначення в шкірі щурів з імунодефіцитом (ІД) рівня маркерів запалення при прийомі пребіотика Квертулін, в дозі 150 мг/кг (серія III). Як видно з цих даних, на ІД відреагувала лише активність еластази: вона достовірно збільшилася, а під впливом пребіотика – достовірно знизилася. Другий маркер, МДА, практично не змінився.

Відомо, що кверцетин володіє найпотужнішими антиоксидантними, антипротеазними і антигіалуронідазними властивостями, що зумовлює його мембранопротекторні і протизапальні властивості. Про це свідчить те, що прийом пребіотика Квертулін викликає достовірне зниження в шкірі активності уреазы і триразове зниження індексу дисбіозу, причому також і за рахунок збільшення вмісту

Таблиця 5

Рівень маркерів запалення в шкірі щурів при ІД, дисбіозі і дії ЛПС ($n = 6$) $M \pm m$

Група	Еластаза, мккат/кг	МДА, ммоль/кг
Норма	$9,8 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,4$
Імунодефіцит (7 діб)	$(15,1 \pm 1,0)^{**}$	$(6,3 \pm 0,5)^*$
Дисбіоз (14 діб)	$(17,9 \pm 1,5)^{***}$	$(9,7 \pm 0,6)^{***}$
ЛПС (8 діб)	$(17,0 \pm 1,3)^{**}$	$5,0 \pm 0,4$

Примітки. * — $P > 0,05$, ** — $P > 0,01$, *** — $P > 0,001$ порівняно з нормою.

Ці висновки отримали підтвердження при вивченні активності каталази і індексу АПІ, які осо-

лізоциму. В цілому, ці дані свідчать про дерматопротекторну дію пребіотика при дисбіозі, індукованому імунодефіцитом.

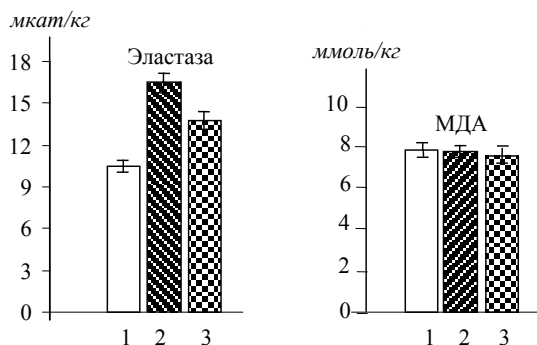


Рис. 2. Вплив пребіотика Квертулін на рівень маркерів запалення в шкірі щурів з імунодефіцитом (ІД): 1 – норма, 2 – ІД, 3 – ІД+ пребіотик.

Дерматопротекторний вплив пребіотика Квертулін при експериментальному дисбіозі підтверджений також даними морфологічного дослідження шкіри.

Так, при макроскопічному дослідженні шерсть щурів гладка, пружна, злегка жовтуватого кольору. Шкіра береться в помірну складку, білясто-рожевого кольору.

При мікроскопічному дослідженні власне шкіри пучки колагену і м'язових волокон щільні, довгі, відсутня лімфоїдна інфільтрація і інші ознаки запалення, проте встановлено, що волокна колагену розташовуються дещо безладно.

Для підтвердження ефектів пребіотика Квертулін, що містить біофлавоноїд кверцетин, поліфруктозід інулін, цитрат кальцію визначали його дозозалежну дію при введенні препарату в дозах 125, 250 і 375 мг/кг маси тіла. Отримані результати свідчать про те, що найбільший терапевтичний ефект має пребіотик Квертулін в дозі 250 мг/кг. Так, на сьому добу експериментального імунодефіциту кількість лейкоцитів нормалізується, зростаючи в 2,5 рази порівняно зі станом при імунодефіциті. Відповідно, на 30 % зменшується активність еластази в шкірі, що супроводжується збільшенням вмісту гіалуронової кислоти із зниженням рівня МДА. Отже, пребіотик Квертулін зменшує патологічні наслідки імунодефіциту після введення циклофосфана, причому як в організмі в цілому, так і в шкірі. Як наслідок зменшення дисбіозу в шкірі (за даними збільшення ІД) унаслідок зменшення обміненія шкіри, про що свідчить зниження активності уреазы в шкірі з одночасним підвищенням неспецифічної резистентності за даними вмісту лізоциму (рис. 3).

На рис. 4 приведена можлива схема патогенезу захворювань шкіри за участю як первинних ланок,

так і вторинних. Важливо, що в цих випадках виникає сумація патогенних ефектів з посиленням основної патогенетичної ланки – ІД, як наслідок вірусного пошкодження, так і участі вторинних ланок патогенезу, зокрема дисбіозу.

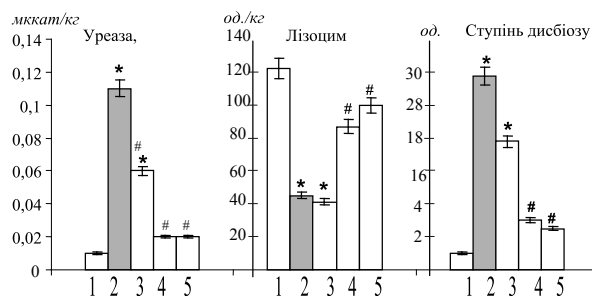


Рис. 3. Вплив пребіотика (ПБ) на активність уреазы, лізоциму і ступеня дисбіозу в шкірі щурів з імунодефіцитом (ІД) (1 – норма, 2 – ІД, 3 – ІД + ПБ 125 мг/кг, 4 – ІД + ПБ 250 мг/кг, 5 – ІД + ПБ 375 мг/кг). * – $P < 0,05$ порівняно з нормою; # – $P < 0,05$ порівняно з ІД.

Таким чином, при вторинному імунодефіциті розвивається дисбіоз, одним з проявів якого може бути дисбіоз шкіри з розвитком в ній запально-дистрофічних змін. Одним з підтверджень цього може служити встановлена ефективність вживання комбінованих препаратів пребіотиків і гепатопротекторів на прикладі вивчення ефектів пребіотика Квертулін.

Отже, експериментальні дослідження дають підстави звернути увагу на те, що в патогенезі захворювань шкіри при ВІЛ/СНІДі, поряд з прямим порушенням імунного захисту, як первинної основної ланки патогенезу, важливу патогенетичну роль можуть відігравати і вторинні патогенетичні ланки. До них слід віднести дисбіоз в результаті ураження кишечника, мабуть, як наслідок імунотропної дії ВІЛ, так і вживання антибіотиків при лікуванні інфекційних ускладнень СНІДу. Потік мікрофлори, ЛПС з кишечника, не зустрічаючи активного опору на рівні печінки, яка практично завжди уражена у хворих на СНІД (ВІЛ, гепатотоксична дія антиретровірусних препаратів та ін.) істотно доповнює мікробне і антигенне навантаження на шкіру, сприяючи зменшенню її неспецифічного та специфічного захисту з явищами запально-дистрофічного характеру, сприяючих розвитку інфекційної і неінфекційної патології шкіри. В цілому, сучасні уявлення про патогенез захворювань шкіри і слизових оболонок у хворих на ВІЛ/СНІД мають включати уявлення про первинні і вторинні ланки патогенезу (рис. 4).

Отримані дані також дають підставу вважати перспективним вдосконалення лікування захворювань шкіри шляхом використання засобів, що знижують явища дисбіозу.

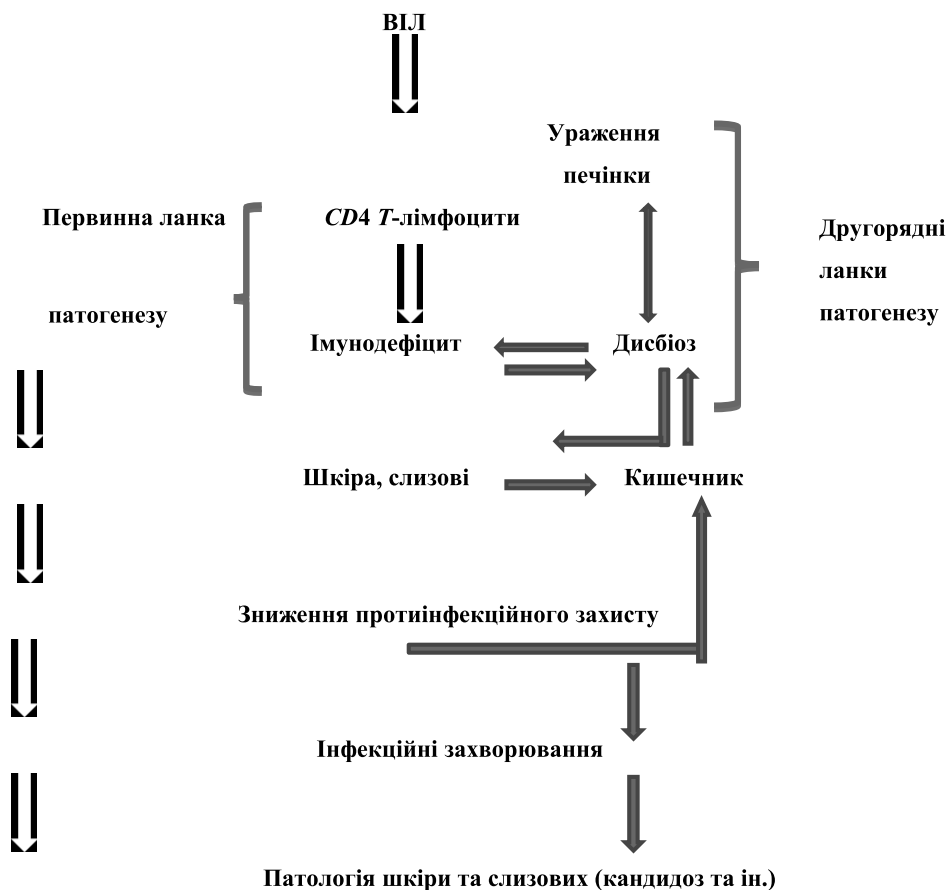


Рис. 4. Схема патогенезу патології шкіри та слизових оболонок у хворих на ВІЛ/СНІД

Висновки

1. Ураження шкіри у хворих на СНІД залежать від міри пригнічення імунітету: при зниженні кількості *CD4 T*-лімфоцитів менше 200 кл./мкл збільшується частота і тяжкість захворюваності шкіри.

2. У хворих на СНІД при морфологічних дослідженнях в ділянках неушкодженої шкіри виявлено ряд особливостей її будови. У власне шкірі зареєстровано чергування ділянок з впорядкованим (сітчастим) розташуванням пучків фіброзних і м'язових волокон і ділянок, де ця впорядкованість змішана. Переважна більшість волокон – еозинофільні. Характерною також є лімфоїдна інфільтрація і порушення мікроциркуляції. Мікроскопічне дослідження епідермісу не виявило візуального чіткого ділення на шари.

3. Частота і тяжкість патології шкіри пропорційна мірі пригнічення імунітету, проте повної залежності захворювання у хворих на СНІД від ступеню імунної недостатності немає, судячи з показників *CD4 T*-лімфоцитів і, особливо неспецифічній резистентності. При терапії і відновленні рівня *CD4 T*-лімфоцитів клінічні прояви патології шкіри в значній частині хворих залишаються незмінними. Проте при отриманні хворими

на ВІЛ/СНІД курсу АРТ значно зменшувалися прояви дистрофії у власне шкірі; відновлення проникності судинних стінок за рахунок ліквідації або істотного зменшення лімфоїдних муфт. В той же час повної нормалізації процесів диференціації в шкірі і слизових оболонках зафіксовано не було.

4. У щурів з експериментальним імунодефіцитом, індукованим циклофосфаном, виявляються ознаки дисбіозу, про що свідчить зміна в шкірі рівня біохімічних маркерів запалення. Тобто дистрофічні зміни власне шкіри і підслизової пластини слизових оболонок.

5. Введення комбінованого препарату пребіотика і гепатопротектора в раціон харчування щурів з експериментальним імунодефіцитом в ефективній дозі, не менше 250 мг/кг, зменшує біохімічні показники дисбіозу: достовірно знижується активність еластази, активність уреаз, достовірно підвищується вміст лізоциму і індекс дисбіозу, триразове зниження міри дисбіозу, підвищує як активність каталази, так і рівень індексу АПІ.

6. У розвитку захворювань шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначальну роль в етіології відіграє ВІЛ-інфекція, і умови, що полягають

у зменшенні імунного захисту організму внаслідок зниження кількості CD4 T-лімфоцитів, як основної ланки патогенезу, з подальшою участю вторинних патогенетичних ланок, серед яких важливу роль відіграють явища дисбіозу. На підставі цього об-

ґрунтований новий напрям у вдосконаленні лікування дерматологічної патології у хворих на СНІД за рахунок доповнення антиретровірусної терапії заходами щодо корекції дисбіозу пребіотиками у поєднанні з гепатопротекторами.

Список використаної літератури

1. Ашмарин Ю. Я. СПИД: дерматологические аспекты проблемы // Вестн. дерматол. венерол.– 1988.– № 5.– С. 35-38.
2. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз кишечника.– М.: Питер, 2007.– 240 с.
3. Бартлет Дж., Галлант Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции.– Инфосеть «Здоровье Евразии», 2007.– 467 с.
4. Динамика инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ-инфекции в Европейском регионе, 1980-2005 гг. Документ технического брифинга 01В/06.– Копенгаген, 2006.– 14 с.
5. Ермак Т. Н., Кравченко А. В., Груздев Б. М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией 15-летнего наблюдения // Терапевт. архив.– 2004.– 16, № 4.– С. 18-20.
6. Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации.– Одесса, 2010.– 16 с.
7. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. и др. Влияние квертулина на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после воздействия липополисахарида // Вісник морської медицини.– 2012.– № 4.– С. 99-103.
8. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. и др. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор.– Одесса: КП ОГТ, 2012.– 20 с.
9. Мошкович Г. Ф., Минаева С. В., Варлова Л. В. и др. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни.– 2010.– № 3.– С. 31-35.
10. Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О.В., Селіванська І.О. [та ін.]. – № u200815092. – заявл. 26.12.08; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.
11. Павловская Н. А. Роль иммунного ответа в патогенезе СПИДа // Рус. мед. журн.– 1997.– № 4.– С. 254.
12. Покришко О. ., Климнюк С.І., Кременчуцький Г. та ін. оживість використання пробіотиків для відновлення еубіозу шкіри // Здобутки клініч. та експер. медицини.– 2006.– № 2.– С. 89-95.
13. Сотниченко С. А., Скляр Л. Ф. Анализ летальных исходов при ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни.– 2010.– № 4.– С. 31-34.
14. Цинзерлинг В. А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2009.– № 2.– С. 31-37.
15. ЮНЭЙДС Доклад о глобальной эпидемии СПИДа 2008 года.– Женева, 2009.– 362 с.
16. Vitruano L., Kruglov Y. HIV/AIDS epidemic in Eastern Europe: recent developments in the Russian Federation and Ukraine among women // Gend. Med.– 2009.– № 6.– P. 277-289.
17. Owen R. E., Heitman J. W., Hirschkom D. F. et al. HIV elite controllers have low HIV-specific T-cell activation yet maintain strong, polyfunctional T-cell responses // AIDS.– 2010.– 24.– P. 1095-1105.
18. Rahim M. A., Chrobak P., Chunyan Hu et al. Adult AIDS-like disease in a novel inducible human immunodeficiency virus type 1 Nef transgenic mouse model: CD4⁺ T-cell activation is Nef dependent and can occur in the absence of lymphopenia // J. Virology.– 2009.– 83, № 22.– P. 11830-11846.
19. Talhari C., Braga A., Chrusciak-Talhari A. et al. Cutaneous ulcer due to histoplasmosis and HIV infection // Hautarzt.– 2009.– 60.– P. 992-994.
20. Zaraa I., Labbene I., Guellali N. El. et al. Kaposi's sarcoma: epidemiological, clinical, anatomopathological and therapeutic features in 75 patients // Tunis Med.– 2012.– 90, № 2.– P. 116-121.

Одержано 12.02.2016

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОЖИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

В. В. Шухтин, В. С. Гойдык*, И. Н. Шухтина, А. И. Гоженко*

Одесский национальный медицинский университет МОЗ Украины, 65082 Одеса

*Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», 65039 Одеса

Статья посвящена изучению основных звеньев патогенеза поражения кожи у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа на основе изучения иммунодефицита и роли дисбиоза. Установлено, что у больных СПИДом поражения кожи и слизистых оболочек наблюдаются более чем в 80 % случаев, особенно на III (32,52 %) и IV (66,4 %) стадии ВИЧ-инфекции. При снижении количества CD4 T-лимфоцитов менее 200 мкл⁻¹ увеличивается частота и тяжесть заболеваемости кожи у больных СПИДом. У больных СПИДом при морфологических исследованиях в участках неповрежденной кожи выявлено ряд особенностей их строения. В эксперименте на крысах с вызванным иммунодефицитом установлено, что в коже животных наблюдаются аналогичные структурно-функциональные перестройки, как и у больных СПИДом. При экспериментальном иммунодефиците у крыс диагностирован дисбиоз, судя по изменениям уровня биохимических маркеров воспаления, снижается как активность каталазы, так и антиоксидантно-прооксидантного индекса (более, чем в 2 раза), растет активность эластазы на 30 %, и, особенно, уровень малонового диальдегида, в 11 раз растет активность уреазы, почти в 1,8 раза снижается концентрации гиалуроновой кислоты. Сделан вывод о патогенетической роли дисбиоза в изменении морфо-функционального строения кожи. Установлено дерматопротекторное действие пребиотика, при экспериментальном иммунодефиците, что выражается в повышении уровня защитных систем, восстановлении уровня лейкоцитов в периферической крови и устранении проявления системного воспаления, что снижает степень дисбиоза и воспаления в коже, повышает уровень антимикробной и антиоксидантной защиты, нормализует морфологическую структуру кожи и слизистых.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF THE SUCCESSFUL TREATMENT OF SKIN DISEASES IN HIV-INFECTED PATIENTS

V. V. Shukhtin, V. S. Goidyk*, I. N. Shukhtina, A. I. Gozhenko*

Odessa National Medical University Ministry of Health Ukraine, 65082 Odessa

State institution "Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine Ministry of Health Ukraine", 65039 Odessa

The article is devoted to the study of the basic pathogenesis of skin lesions in HIV-infected patients with AIDS on the basis of studying the role of immunodeficiency and dysbiosis. Found that AIDS patients skin and mucous membranes are observed in more than 80 % of cases, especially at the third (3,52%) and IV (66,4%). The skin lesions are found depending on the degree of immunosuppression: the amount of reducing CD4 T-lymphocytes at least below 200 mcl⁻¹ increases the incidence and severity of skin disease in AIDS patients. AIDS patients in morphological studies in areas of intact skin revealed a number of features of their structure. In fact the skin is marked alternation of regions with an ordered (net) beam arrangement of fibrous and muscle fibers and areas where this ordering blurred. The vast majority of the fibers – eosinophilic. It is characteristic lymphoid infiltration and disruption of the microcirculation. Microscopic examination revealed no visual epidermis clear division into layers. Prebiotic dermatoprotektiv effect in experimental immunodeficiency was established. 250 mg/kg dose injection dependently improves safety systems, restores the level of leucocytes in the peripheral blood and eliminates symptoms of systemic inflammation, reducing the degree of inflammation and dysbiosis of the skin and increasing the level of antimicrobial and antioxidant protection and normalizing the morphological structure of the skin and mucous membranes.