

Ал-Омарі Обадех Махмуд, С.А. Бондар
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання

Мета роботи — дослідити варіабельність фактора росту судинного ендотелію (VEGF) при вогнищевій склеродермії (ВС), особливості перебігу захворювання у пацієнтів різних вікових груп.

Матеріали та методи. В дослідженні брали участь 78 пацієнтів (27 чоловіків, 51 жінка) віком ($43,2 \pm 7,28$) року з ВС. Усім хворим проводили клінічне, лабораторне та імуноферментне дослідження VEGF. Критеріями включення були наявність ВС та відсутність ознак системності процесу.

Результати та обговорення. Доведено, що ВС є гендерно зумовленим захворюванням, яке частіше виявляють у жінок (65,4 %; $p < 0,05$) з атрибутивним ризиком на рівні 50,0 % порівняно з таким у чоловіків.

Пізню діагностику захворювання доведено у 78,2 % хворих. Визначено вікові та гендерні особливості цієї патології — чоловіки частіше хворіють у молодому віці (до 20 років, 22,2 % обстежених), проте у віці старше 55 років переважають жінки ($p < 0,05$). Жінки звертались по медичну допомогу раніше порівняно з чоловіками (29,4 %; $p < 0,05$), але в них відзначено більш високий ризик раннього прогресування ВС ($p < 0,05$).

Серед клінічних форм ВС найбільшу частину (70,5 %) становила бляшкова. В 15,4 % випадків діагностували лінійну форму, в 9,0 % — склероатрофічний ліхен (9,0 %), в 5,1 % — ідіопатичну атрофодермію Пазіні—П'єрїні. Бляшкову форму ВС достовірно частіше виявляли у жінок (80,3 %), лінійну форму та склероатрофічний ліхен — у чоловіків (по 22,2 %). Середнє число осередків ураження становило $2,8 \pm 1,12$. Три вогнища виявлено майже в половини (43,6 %) хворих, одне — у 23,1 %, два — у 16,7 %, чотири — у 11,5 %. П'ять вогнищ та більше було у 4 (5,1 %) пацієнтів.

Виявлено, що найвищий вміст VEGF спостерігався при класичній бляшкоподібній формі ($p < 0,05$), найнижчий — при ідіопатичній атрофодермії Пазіні—П'єрїні ($p < 0,05$). Відмічено U-подібну вікову залежність перебігу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактора у пацієнтів 20—35 років ($p < 0,05$) та подальшим наростанням з 35 до 55 років ($p < 0,05$).

Встановлено, що рівень VEGF вірогідно підвищувався при ранньому прогресуванні захворювання — в перших 2 роки після початку клінічних виявів проти групи пацієнтів з повільним прогресуванням — більше 6 років ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності, було виявлено більш високий вміст VEGF-A у жінок порівняно з чоловіками ($p < 0,05$).

Висновки. ВС має гендерні та вікові особливості, на 50,0 % її частіше виявляють у жінок. Серед чоловіків переважають пацієнти молодого віку. Вивчення патогенезу ВС з оцінкою проліферативної функції ендотелію захворювання надасть можливість прогнозувати перебіг захворювання, покращити діагностику та лікування.

Ключові слова

Вогнищева склеродермія, клінічні форми, гендерні особливості, прогресування.

Вогнищева склеродермія (ВС) залишається воднією з актуальних проблем сучасної дерматології [2, 12]. Встановлення діагнозу ґрунтується на аналізі даних анамнезу і клінічній картині захворювання [4, 11]. На жаль, на сьогодні немає чітко встановлених специфічних лабораторних тестів, що дають змогу підтвердити захворювання. При всіх формах ВС необхідно

проводити клініко-лабораторне обстеження, за показаннями — біопсію [23].

Упродовж останніх років клінічна картина шкірної форми ВС зазнала значних змін [14]. Усе частіше в літературі з'являються повідомлення про різні атипові форми захворювання [9, 16]. Окрім того, ці дані підтверджують багатогранність та поліморфність ураження шкіри

у хворих зі шкірною формою ВС — від утворення індуративних бляшок до атрофії [7, 17, 19].

Вважається, що захворювання виникає внаслідок складної взаємодії генетичних та екзогенних факторів [1, 3]. Існує кілька патогенетичних шляхів («моделей») розвитку ВС. Окрім генетичної схильності, важливу роль відіграє патологія мікроциркуляторного русла та порушення мікроциркуляції [5, 11, 15].

Значення ендотеліальної дисфункції в реалізації ВС знаходить свої докази в тому, що захворювання розвивається переважно в судинній стінці і структурних елементах сполучної тканини [8, 13]. Відбувається спазм та облітерація судин. Тканинна ішемія і дисбаланс цитокінів при ВС індукують пошкодження ендотеліальних клітин, що супроводжується розвитком дисфункції ендотелію (проліферативної, судинно-рухової, адгезивної) [13, 18].

Фактор росту судинного ендотелію (vascular endothelial growth factor — VEGF) є потужним ангіогенним пептидом та головним регулятором росту судин. Гіпоксія та ішемія тканин призводять до експресії ангіогенних факторів росту, зокрема VEGF-A. Завдяки взаємозв'язку як з нормальним, так і з аномальним ангіогенезом VEGF став привабливою мішенню як критерій діагностики та розробки як для проангіогенної, так і антиангіогенної терапії. Вважається, що експресія рецепторів VEGF та його рецепторів збільшується в шкірі хворих на ВС [10]. Проте дані відносно вмісту VEGF-A при різних клінічних формах є доволі суперечливими. Зокрема порушення регуляції VEGF-A може бути пов'язано з мікроангіопатією, атеросклеротичним та стенотичним ураженням [21].

Виходячи з даних клінічних та епідеміологічних досліджень, на сьогодні питання щодо вивчення шкірних виявів ВС, її клінічних особливостей, вікової та гендерної залежності залишається актуальною проблемою дерматології. Також досліджень, в яких розглядається роль VEGF-A в патогенезі локальної склеродермії, є обмежена кількість, що зумовлює актуальність запропонованого дослідження.

Мета роботи — дослідити варіабельність фактора росту судинного ендотелію при вогнищевій склеродермії, особливості перебігу захворювання у пацієнтів різних вікових груп.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного центру Вінницької обласної ради. Всього під проспективним спо-

стереженням перебували 78 пацієнтів (27 чоловіків, 51 жінка) віком ($43,2 \pm 7,28$) року з ВС. При верифікації та формулюванні діагнозу використовували 48-му Міжнародну класифікацію хвороб X перегляду, в якій основні клінічні форми ВС представлено в класі XII «Хвороби шкіри та підшкірної клітковини»: шифр L 94.0 — локалізована склеродермія [morphea].

Усім хворим проводили клінічне, лабораторне та імуноферментне дослідження. Критеріями включення в дослідження були наявність ВС у хворих із встановленим діагнозом (типові еритема, набряк, ущільнення); відсутність ознак системності процесу; письмова інформована згода на участь в дослідженні згідно з Гельсінською декларацією з прав пацієнта.

Для дослідження проліферативної активності ендотелію визначали рівень фактора ангіогенезу (фактора росту судинного ендотелію людини), ізоформу VEGF-165, пг/мл (BioSource International (USA), «сендвіч»-методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм для обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США). Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. З метою порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати та обговорення

За даними аналізу гендерних особливостей хворих на ВС було доведено, що захворювання частіше реєструють у жінок. У загальній вибірці (рис. 1) їхня кількість становила 65,4 %, на чоловіків припадало 34,6 % ($p < 0,05$).

Дані щодо абсолютного, атрибутивного, відносного ризику, а також відношення шансів розвитку ВС у жінок наведено в табл. 1. Частка жінок з ВС становила 65,0 проти 35,0 % частки чоловіків. Таким чином, було доведено вірогідний відносний ризик (1,31 [1,01–1,69]; $p < 0,05$) та шанси (1,89 [1,03–3,48]; $p < 0,05$) щодо розвитку ВС у жінок.

Вік пацієнтів варіював від 10 до 81 року. Розподіл обстежених за віковими групами наведено в гістограмі розподілу (рис. 2).

За аналізу вікового розподілу, частка пацієнтів віком до 20 років становила 15,4 %, зменшуючись майже вдвічі після 20 років і до 35 (9,0 %). У той же час число хворих на ВС значно збільшувалось (23,5 %) у віці від 35 до 55 років. Найбільшу кількість, майже половину вибірки (43,6 %), становили хворі старшого віку (55—

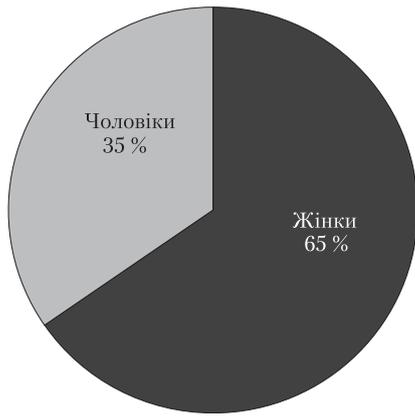


Рис. 1. Гендерне співвідношення хворих на ВС

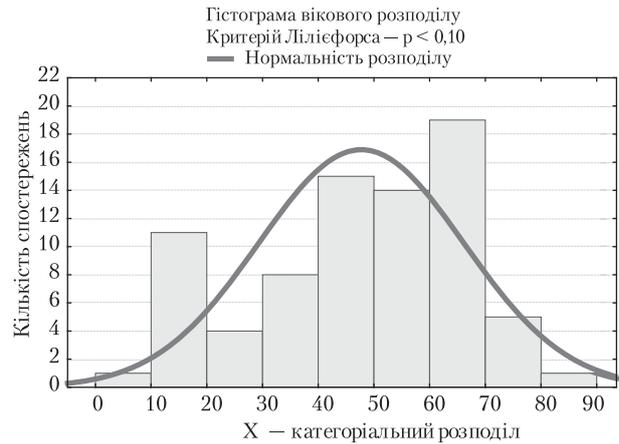


Рис. 2. Гістограма розподілу пацієнтів з ВС за віковими групами

Таблиця 1. Абсолютний та відносний ризик відношення шансів розвитку ВС у пацієнток

Група	AR, %	RR [95 % CI]	OR [95 % CI]
Жінки	65,0	1,31 [1,01–1,69] p < 0,05	1,89 [1,03–3,48] p < 0,05
Чоловіки	35,0		

Таблиця 2. Тривалість захворювання на вогнищеву склеродермію на момент первинного звернення

Перебіг ВС	Абс.	%
До 2 років	21	26,9
2–6 років	40	51,3
Більше 6 років	17	21,8

70 років). Серед загальної вибірки пацієнтів з ВС число осіб старечого віку дорівнювало 9,0 %.

Проаналізовано тривалість захворювання (табл. 2) на момент початку лікування, яка варіювала від 6 міс до 10,5 року (в середньому $(4,32 \pm 2,59)$ року). В дослідженні переважали хворі з давністю захворювання від 2 до 6 років (40 (51,3 %) чоловіків). Рідше вона становила більше 6 років (17 (21,8 %) чоловік). У деяких пацієнтів діагноз було верифіковано за тривалості захворювання до 2 років (21 (26,9 %) чоловік).

Отримані дані свідчать про пізні звернення та діагностику ВС у 78,2 % хворих.

Наступним завданням був аналіз вікових особливостей виникнення захворювання у жінок та чоловіків (табл. 3). Встановлено, що у 22,2 % чоловіків захворювання виникало здебільшого у віці до 20 років на відміну від такого у жінок ($p < 0,05$). У віці 20–35 років вірогідної різниці щодо гендерного розподілу щодо початку ВС не відзначено. Серед пацієнтів віком 35–55 років чоловіки становили 44,5 %, жінки – 11,8 %. Проте у віці 55–70 років та серед пацієнтів старше 70 років вірогідно переважали жінки (56,8 % проти 18,5; 11,8 проти 3,7 %) (рис. 3).

Отже, первинне виникнення ВС є не лише гендерно зумовленим. Також існують певні вікові особливості цієї патології – чоловіки частіше хворіють у молодому віці, проте після 55 років таке захворювання виникає переважно у жінок (див. рис. 3).

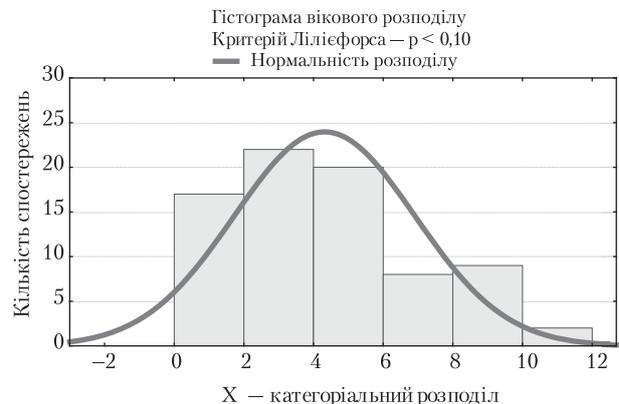


Рис. 3. Гістограма розподілу пацієнтів з ВС за давністю захворювання

Наступним завданням роботи було оцінити своєчасність звернення з приводу ВС у чоловіків та жінок.

З цією метою хворих було розділено на три групи залежно від первинного звернення – тривалість ВС до 2 років, 2–6 років, а також більше 6 років (табл. 3). Загалом серед усіх обстежених переважало пізні звернення щодо ВС – 78,2 % звертались по лікарську допомогу через 2 роки і більше після початку захворювання.

Відзначимо, що 29,4 % жінок після появи перших симптомів упродовж 2 років звертались до дерматолога раніше порівняно з чоловіками,

Таблиця 3. Тривалість ВС на момент первинного звернення

Тривалість ВС	Жінки (n = 51)		Чоловіки (n = 27)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
До 2 років	15	29,4	2	7,4	< 0,05
2–6 років	23	45,1	17	63,0	< 0,05
Більше 6 років	13	25,5	8	29,6	> 0,05

Примітка. p — вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Таблиця 4. Гендерні особливості клінічних форм ВС

Форма ВС	Жінки (n = 51)		Чоловіки (n = 27)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Бляшкова	41	80,3	14	51,9	< 0,05
Лінійна	6	11,8	6	22,2	< 0,05
Склероатрофічний ліхен	1	2,0	6	22,2	0,11
Ідіопатична атрофодермія	3	5,9	1	3,7	> 0,05

Примітка. p — вірогідність різниці показників між групами порівняння.

серед яких частка ранніх звернень становила всього 7,4 % (p < 0,05) (див. табл. 3). Це положення підтверджено результатами дослідження A. Skrzypczak-Salamon та співавт., в якому зазначено, що ВС частіше уражає жінок і має прогресуючий перебіг [22]. Інші автори наголошують, що у жінок частіше уражається шкіра і виникають глибокі ураження із залученням підшкірної жирової клітковини та суглобових зв'язок [6, 23].

На наступному етапі вивчали спектр і частоту клінічних форм ВС. Більшу частину випадків (55; 70,5 %) становила бляшкова форма. В низці випадків спостерігали лінійну форму, яка посідала друге місце за частотою — 12 випадків (12 (15,4 %) чоловіків). У деяких пацієнтів було діагностовано склероатрофічний ліхен Цумбуша (7 (9,0 %) чоловіків) та ідіопатичну атрофодермію Пазіні—П'єрїні (4 (5,1 %) чоловіки) (рис. 4).

За даними N. Hunzelmann та співавт., вогнищеву форму ВС було виявлено у 22 % пацієнтів [17]. Тим не менше на думку R.A. Vasquez та співавт. при ВС нерідко верифікується також лінійна та генералізована форми [23]. У той же час локалізована ВС рідко спричиняє ураження, що призводять до інвалідації [17].



Рис. 4. Клінічні форми ВС у хворих, включених у дослідження

Аналіз гендерних особливостей ВС наведено в табл. 4, з якої видно, що бляшкова форма достовірно частіше переважала у жінок (80,3 %), лінійна форма та склероатрофічний ліхен — у чоловіків (по 22,2 %).

Аналіз вогнищ ураження пацієнтів, включених у дослідження, дав можливість визначити стадії шкірного процесу: у більшості пацієнтів (47 (61,0 % чоловіків) була стадія ущільнення, у 25 (31,0 %) — стадія набряку, в 6 (8,0 %) чоловіків — стадія атрофії (рис. 5).

Забарвлення вогнищ у 35 (44,9) чоловіків варіювало від лілового до рожевого — у 39 (50,0 %) та білого — у 4 (5,1 %) (рис. 6).

Число осередків ураження на шкірі варіювало від 1 до 5 (середня кількість вогнищ — $2,8 \pm 1,12$). На рис. 7 представлено розподіл хворих з урахуванням числа виявлених вогнищ. Таким чином, три вогнища виявлено майже у половини хворих — у 34 (43,6 %). Пацієнтів з одним вогнищем було 18 (23,1 %), з двома — 13 (16,7 %), чотирма — 9 (11,5 %). П'ять вогнищ та більше виявлено у 4 (5,1 %) хворих. Отримані дані свідчать, що перебіг ВС частіше нагадує багатовогнищеве ураження (див. рис. 7).

Також проаналізовано локалізацію вогнищ на шкірі пацієнтів. Майже у половини з них — у 35 (44,9 %) — вони локалізувалися в ділянці спини, близько у третини (21 (26,9 %) чоловік) — на животі. Рідше, але практично однаково часто їх виявляли на грудях — у 9 (11,5 %), в ділянці нижніх кінцівок — у 8 (10,3 %), значно рідше — на верхніх кінцівках — у 4 (5,1 %), в одного (1,3 %) пацієнта — на обличчі.

У роботі встановлено, що при ВС відбувається підвищення проліферативної функції ендотелію та збільшення вмісту VEGF-A (445,9 (218,5–644,9) пг/мл) порівняно з групою практично

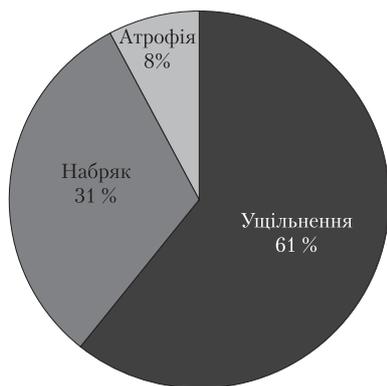


Рис. 5. Стадії шкірного процесу серед пацієнтів, включених у дослідження

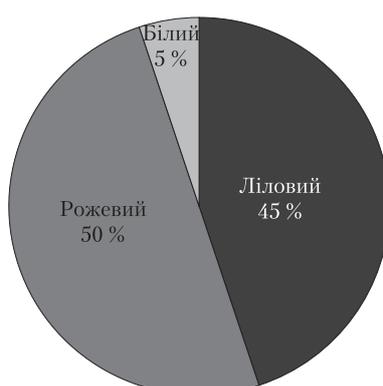


Рис. 6. Забарвлення вогнищ ураження у пацієнтів, включених у дослідження



Рис. 7. Кількість вогнищ ураження у хворих на ВС

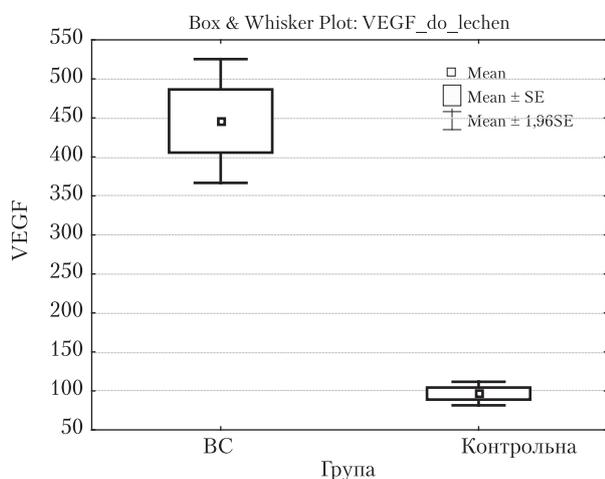


Рис. 8. Вміст фактора росту судинного ендотелію у хворих на вогнищеву склеродермію та осіб контрольної групи, пг/мл

здорових осіб (96,6 (99,3–110,4) пг/мл; $p < 0,05$), рис. 8.

Наступним завданням дослідження було встановити групову та клінічну специфічність VEGF у пацієнтів з ВС.

Зокрема, за оцінки гендерної залежності, було виявлено більш високий вміст VEGF-A у пацієнтів жіночої статі – 418,8 (179,6–629,9) пг/мл проти хворих чоловічої статі – 361,1 (110,4–454,4) пг/мл, рис. 9.

Окрім того, рівень васкулоендотеліального фактора росту вірогідно підвищувався при ранньому прогресуванні захворювання – в перших 2 роки після початку клінічних виявів – 499,0 (220,4–741,4) пг/мл проти групи пацієнтів з повільним прогресуванням – більше 6 років – 382,2 (229,3–553,9) пг/мл ($p < 0,05$), рис. 10.

Цей фактор, можливо, є патогенетичною особливістю швидкопрогресуючої клінічної форми

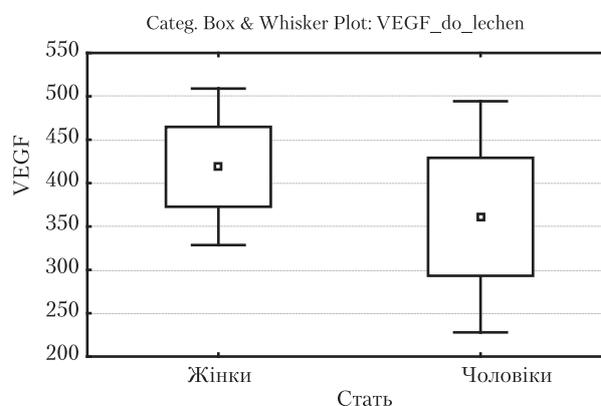


Рис. 9. Вміст фактора росту судинного ендотелію у чоловіків та жінок з вогнищеву склеродермією, пг/мл

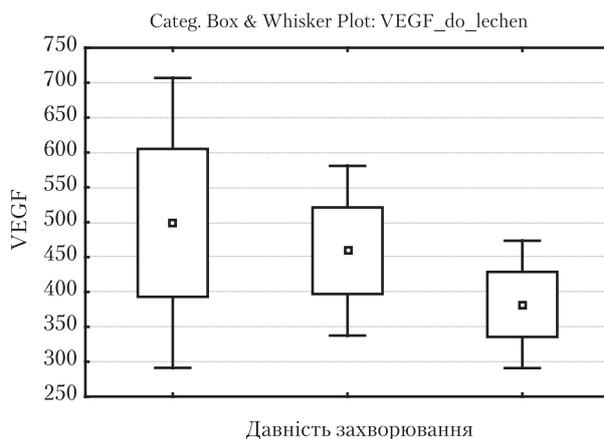


Рис. 10. Вміст фактора росту судинного ендотелію залежно від клінічного перебігу вогнищеву склеродермії, пг/мл

ВС, де домінуючим механізмом, окрім аутоімунного, може бути порушення проліферативної функції ендотелію. Вміст васкулоендотеліально-

Таблиця 5. Вміст фактора росту судинного ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від віку, пг/мл

Вік	Me	Q25	Q75
до 20 років	424,3*	229,3	662,9
20–35 років	150,3	77,5	163,7
35–55 років	393,6	108,8	703,9
55–70 років	490,0*	226,9	659,9
Старше 70 років	353,4	189,1	528,1

Примітка. * Вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Таблиця 6. Вміст фактора росту судинного ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від форми захворювання, пг/мл

Вік	Me	Q25	Q75
Бляшкова склеродермія	487,9*	226,9	684,4
Склероатрофічний ліхен	320,9	109,8	531,9
Лінійна склеродермія	374,3	163,6	454,4
Ідіопатична атрофодермія Пазіні–П'єрні	251,2*	195,0	320,2

Примітка. * Вірогідність різниці показників між групами порівняння.

го фактора росту при ВС з помірним прогресуванням (2–6 років) становив 459,1 (192,6–662,9) пг/мл.

Також слід відмітити U-подібну вікову залежність показників від перебігу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років – 424,3 (229,3–662,9) пг/мл, зі значним зниженням ангіогенного фактора у пацієнтів 20–35 років – 150,3 (77,5–163,7) пг/мл та подальшим наростанням з 35 до 55 років – 393,6 (108,8–703,9) пг/мл. Максимальний вміст VEGF при ВС встановлено у пацієнтів після 55 років – 490,0 (226,9–659,9) пг/мл, $p < 0,05$, табл. 5.

За оцінки вмісту VEGF при різних формах ВС, було виявлено, що найвищий вміст маркера спостерігався при класичній бляшкоподібній формі – 487,9 (226,9–4) пг/мл ($p < 0,05$), табл. 6.

Найнижчий вміст біомаркера встановлено при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єрні – 251,2 (195,0–320,2) пг/мл ($p < 0,05$), вірогідно не відрізняючись при склероатрофічному ліхені (320,9 (109,8–531,9) пг/мл) та лінійній склеродермії (374,3 (163,6–454,4) пг/мл), табл. 6.

Тобто патогенез ВС, з одного боку, визначається характерними мікроциркуляторними по-

рушеннями та різними виявами дисфункції ендотелію. З іншого боку – це автоімунні зміни цитокінового профілю.

На думку дослідників, VEGF-A є патогенетичною особливістю швидкопрогресуючої клінічної форми ВС, де домінуючим механізмом, окрім автоімунного, може бути порушення проліферативної функції ендотелію [20, 24]. В нашій роботі встановлено значне підвищення проліферації ендотелію за вмістом VEGF-A при ВС порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності виявлено більш високий вміст VEGF-A у жінок проти чоловіків ($p < 0,05$). Рівень васкулоендотеліального фактора росту вірогідно підвищувався при ранньому прогресуванні захворювання – в перших 2 роки після початку клінічних виявів проти групи пацієнтів з повільним прогресуванням – більше 6 років ($p < 0,05$). Окрім того, відмічено U-подібну вікову залежність показника в патогенезі захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактора у пацієнтів 20–35 років ($p < 0,05$) та подальшим наростанням з 35 до 55 років ($p < 0,05$) пг/мл. Максимальний вміст VEGF при ВС встановлено у пацієнтів після 55 років ($p < 0,05$).

Висновки

1. Доведено, що ВС є гендерно зумовленим захворюванням, яке частіше виявляють у жінок (65,4 %; $p < 0,05$). Також встановлено вірогідний відносний ризик ($p < 0,05$) та шанси ($p < 0,05$) розвитку ВС у жінок з атрибутивним ризиком на рівні 50,0 % порівняно з таким у чоловіків.

2. Тривалість захворювання на момент діагностики становила в середньому ($4,32 \pm 2,59$) року, факт пізньої діагностики доведено у 78,2 % хворих.

3. Серед клінічних форм ВС найбільшу частину випадків (70,5 %) становила бляшкова. У деяких випадках спостерігали лінійну форму (15,4 %). У 9,0 % пацієнтів діагностовано склероатрофічний ліхен, у 5,1 % – ідіопатичну атрофодермію Пазіні–П'єрні.

4. Встановлено, що бляшкова форма ВС достовірно частіше переважала у жінок (80,3 %), лінійна форма та склероатрофічний ліхен – у чоловіків (по 22,2 %). Число осередків ураження на шкірі варіювало від 1 до 5 (середня кількість вогнищ – $2,8 \pm 1,12$). Майже у половини (43,6 %) хворих було 3 вогнища, у 23,1 % – одне, у 16,7 % – два, у 11,5 % – чотири. П'ять та більше вогнищ виявлено у 4 (5,1 %) пацієнтів.

5. Виявлено, що найвищий вміст VEGF спостерігався при класичній бляшкоподібній фор-

мі ($p < 0,05$), найнижчий – при ідіопатичній атрофодермії Пазіні–П'єріні ($p < 0,05$). Відмічено U-подібну вікову залежність показника від перебігу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактора у пацієнтів 20–35 років ($p < 0,05$) та подальшим наростанням з 35 до 55 років ($p < 0,05$).

6. Встановлено, що рівень васкулоендотеліального фактора росту вірогідно підвищувався при ранньому прогресуванні захворювання – в перших 2 роки після початку клінічних виявів проти групи пацієнтів з повільним прогресуванням – більше 6 років ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності, було виявлено більш високий вміст VEGF-A у пацієнтів жіночої проти хворих чоловічої статі ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Ата М.А. Особенности биохимических изменений у больных ограниченной склеродермией // *Science Rise: Medical Science.*— 2019.— № 1 (28).— С. 20–24.
2. Горбунцов В.В., Романенко К.В. Порівняльна оцінка особливостей морфологічного перебігу уражень шкіри при обмеженій (бляшковій) та системній склеродермії // *Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.*— 2016.— № 1–4.— С. 47–53.
3. Кутасевич Я.Ф., Савенкова В.В. Бальна шкала оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії. К., 2011.— С. 52–53.
4. Кутасевич Я.Ф., Савенкова В.В., Носовська Т.Д. Спосіб оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії // *Дерматол. та венерол.*— 2010.— № 3 (49).— С. 19–23.
5. Олійник І.О., Ата М.А., Кордон Т.В. Стан мікроциркуляторного русла шкіри при обмеженої склеродермії: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі».— м. Харків, 10–11 листопада 2017 // *Дерматол. та венерол.*— 2017.— № 3 (77).— С. 109.
6. Arias-Palomo D., Borbujo-Martinez J. Localized scleroderma (Morphea) // *FMC en Atención Primaria.*— 2010.— Vol. 12, N 10.— P. 680–685.
7. Arkachaisri T., Vilaiyuk S., Torok K.S., Medsger Jr.T.A. Development and initial validation of the Localized Scleroderma Skin Damage Index and Physician Global Assessment of disease Damage: A proof-of-concept study // *Rheumatology.*— 2010.— Vol. 49, N 2.— P. 373–381. doi: 10.1093/rheumatology/kep361.
8. Berger M., Steen V.D. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma // *Autoimmun. Rev.*— 2017.— Vol. 16, N 10.— P. 1029–1035. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.019.
9. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma // *Actas Dermo-Sifiliograficas.*— 2013.— Vol. 104, N 8.— P. 654–666. doi: 10.1016/j.adengl.2012.10.012.
10. Bruni C., Frech T., Manetti M. et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? // *Front. Immunol.*— 2018.— Vol. 9.— P. 2045. doi: 10.3389/fimmu.2018.02045.
11. Careta M., Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update // *An. Bras. Dermatol.*— 2015.— Vol. 90, N 1.— P. 62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
12. Carolyn A., Bangert B., Kim A., Jacobe H. Localized Scleroderma // Mayes MD (ed.) *A Visual Guide to scleroderma and approach to Treatment* Springer.— New York: Science + Business Media, 2014.— P. 5–21.
13. Eckes B., Wang F., Moizadeh P. et al. Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases // *Front Med (Lausanne).*— 2017.— Vol. 4.— P. 120. doi: 10.3389/fmed.2017.00120.
14. Fett N.M., Werth V.P. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2011.— Vol 64, N 2.— P. 217–230.
15. Giuggioli D., Manfredi A., Lumetti F. et al. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature // *Autoimmun. Rev.*— 2018.— Vol. 2.— P. 155–164. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020.
16. Gupta R.A. Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 21.— P. 1025–1036. doi: 10.1016/j.berh.2007.09.003.
17. Hunzelmann N., Horneff G., Krieg T. Skin Manifestations of Localized Scleroderma (LS) // *Skin Manifestations in Rheumatic Disease.*— 2014.— P. 165–173.
18. Kajihara I., Jinnin M., Honda N. et al. Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling // *Mod. Rheumatol.*— 2013.— Vol. 23, N 3.— P. 516–524. doi: 10.1007/s10165-012-0698-6.
19. Nouri S., Jacobe H. Recent Developments in Diagnosis and Assessment of Morphea // *Cur. Rheumatol. Rep.*— 2013.— Vol. 15.— P. 302–308. doi: 10.1007/s11926-012-0308-9.
20. Renu G., Anju G.T., Sathish K. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children // *Indian Dermatol. Online J.*— 2020.— Vol. 11, N 2.— P. 135–145. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19.
21. Shenavandeha Saeedeh, Taraneh Tarakemeha Eskandar, Kamali Sarvestanibc Mohammad Ali Nazariniaad. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1) and sVEGFR-2 in systemic sclerosis patients: Relation to clinical manifestations and capillaroscopy findings // *Egyptian Rheumatol.*— 2017.—Vol. 39, N 1.— P. 19–24.
22. Skrzypek-Salamon A., Lis-Świąty A., Ranosz-Janicka I., Brzezińska-Weisło L. Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) adapted for use in adult patients: report from an initial validation study // *Health Qual. Life Outcomes.*— 2018.— Vol. 16, N 1.— P. 185–192.
23. Vasquez R.A., Sendejo C.B., Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma // *Cur. Opin. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 24, N 6.— P. 685–693. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835896ce.
24. Viac J., Schmitt D., Claudy A. Plasma vascular endothelial growth factor levels in scleroderma are not correlated with disease activity // *Acta Derm. Venereol.*— 2000.— Vol. 80, N 5.— P. 383.

Ал-Омари Обадех Махмуд, С.А. Бондарь

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Пролиферативная функция эндотелия при очаговой склеродермии, гендерные и возрастные особенности течения заболевания

Цель работы — изучить вариабельность фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) при очаговой склеродермии (ОС), особенности течения заболевания у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 78 пациентов (27 мужчин, 51 женщина) в возрасте $(43,2 \pm 7,28)$ года с ОС. Всем больным проводили клиническое, лабораторное иммуноферментное исследование VEGF. Критериями включения в исследование были наличие ОС и отсутствие признаков системности процесса.

Результаты и обсуждение. Доказано, что ОС является гендеробусловленным заболеванием. Ее чаще выявляют у женщин (65,4 %; $p < 0,05$) с атрибутивным риском на уровне 50,0 % по сравнению с таковым у мужчин.

Поздняя диагностика заболевания доказана у 78,2 % больных. Определены возрастные и гендерные особенности данной патологии — мужчины чаще болеют в молодом возрасте (до 20 лет; 22,2 % обследованных), однако в возрасте старше 55 лет преобладают женщины ($p < 0,05$). Женщины обращались к дерматологу раньше по сравнению с мужчинами (29,4 %; $p < 0,05$), однако у них отмечен более высокий риск раннего прогрессирования ОС ($p < 0,05$).

Среди клинических форм ОС большую часть случаев (70,5 %) составляла бляшечная. В 15,4 % случаев диагностировали линейную форму, в 9,0 % — склероатрофический лишай, в 5,1 % — идиопатическую атрофодермию Пазини—Пьерини. Бляшечную форму ОС достоверно чаще выявляли у женщин (80,3 %), линейную форму и склероатрофический лишай — у мужчин (по 22,2 %). Среднее число очагов поражения составило $2,8 \pm 1,12$. Три очага выявлено почти у половины (43,6 %) больных, один очаг — у 23,1 %, два — у 16,7 %, четыре — у 11,5 %. Пять и более очагов было у 4 (5,1 %) пациентов.

Выявлено, что наиболее высокое содержание VEGF наблюдается при классической бляшковидной форме склеродермии ($p < 0,05$), наиболее низкое — при идиопатической атрофодермии Пазини—Пьерини ($p < 0,05$). Отмечено U-образную возрастную зависимость течения заболевания: высокое содержание VEGF-A у пациентов в возрасте до 20 лет ($p < 0,05$), со значительным снижением VEGF-A у пациентов 20—35 лет ($p < 0,05$) и последующим нарастанием с 35 до 55 лет ($p < 0,05$).

Установлено, что уровень VEGF-A достоверно повышался при раннем прогрессировании заболевания — в первые 2 года после начала клинических проявлений против группы пациентов с медленным прогрессированием — более 6 лет ($p < 0,05$). При анализе гендерной зависимости обнаружено более высокое содержание VEGF-A у женщин в сравнении с мужчинами ($p < 0,05$).

Выводы. ОС имеет гендерные и возрастные особенности, на 50,0% чаще ее выявляют у женщин. Среди мужчин преобладают пациенты молодого возраста. Изучение патогенеза ОС и оценка пролиферативной функции эндотелия заболевания позволит прогнозировать течение заболевания, улучшить диагностику и лечение.

Ключевые слова: очаговая склеродермия, клинические формы, гендерные особенности, прогрессирование.

Al-Omary Obadeh Mahmoud, S.A. Bondar

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Proliferative function of endothelium in local scleroderma, gender and age characteristics of the disease

Objective — to investigate the variability of vascular endothelial growth factor (VEGF) in localized scleroderma (LS), characteristics of the disease in different age groups.

Materials and methods. The study included the clinical evaluation of 78 patients (27 men, 51 women) with localized scleroderma aged (43.2 ± 7.28) years. All patients underwent clinical, laboratory, and enzyme immunoassay investigation of VEGF. The criteria for inclusion in the study were: the presence of localized scleroderma and the absence of signs of a systemic process.

Results and discussion. It has been proven that localized scleroderma is gender-related, more often recorded in women (65.4 %, $p < 0.05$), with an attributive risk of 50.0 % compared to men.

Late diagnosis of the disease was proven in 78.2 % of patients. The age and gender characteristics of this pathology were determined — men are more likely to get sick at a young age (up to 20 years; 22.2 % of the surveyed), however, women over the age of 55 prevail ($p < 0.05$). Women sought dermatological help earlier compared to men (29.4 %; $p < 0.05$), but had a higher risk of early progression ($p < 0.05$).

Among the clinical forms of localized scleroderma, most of the cases (70.5 %) were of the plaque form. In 15.4% of cases, a linear form was diagnosed, in 9.0% - lichen sclerosus, in 5.1 % — Pasini—Pierini idiopathic atrophoderma. The plaque form of LS was significantly more often detected in women (80.3 %), and the linear form and lichen sclerosus — in men (22.2 % each).

The average number of lesions was 2.8 ± 1.12 . Three lesions were found in almost half (43.6 %) of the patients, one lesion – in 23.1%, two lesions – in 16.7%, four lesions – in 11.5%. Five or more lesions were present in 4 (5.1 %) patients.

It has been found that the highest content of VEGF was observed in classic plaque form ($p < 0.05$), the lowest – in Pasini–Pierini idiopathic atrophoderma ($p < 0.05$). U-shaped age dependence of the disease was determined: high content of VEGF-A in patients under the age of 20 ($p < 0.05$), with a significant decrease of VEGF-A in patients aged 20–35 years ($p < 0.05$) and further increase in those aged 35 to 55 years ($p < 0.05$).

It was established that VEGF-A level increased at patients with early progression of the disease – in the first 2 years after the start of clinical manifestations against the group of patients with slow progression – more than 6 years ($p < 0.05$). In assessment of gender dependence, we found a higher content of VEGF-A in female patients compared to male patients ($p < 0.05$).

Conclusions. Localized scleroderma has gender and age-related characteristics and is 50.0 % more often recorded in women. Among men, young patients predominate. Studying the pathogenesis of LS and assessing the proliferative function of the endothelium of the disease will make it possible to predict the course of the disease, improve the diagnosis and treatment.

Key words: localized scleroderma, clinical forms, gender characteristics, progression.

Дані про авторів:

Ал-Омарі Обадех Махмуд, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56

E-mail: dr.obadaomari@yahoo.com

Бондар Сергій Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб