

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-  
дерматовенерологів і косметологів

№ 2 (49)  
2013

УЖДВК

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

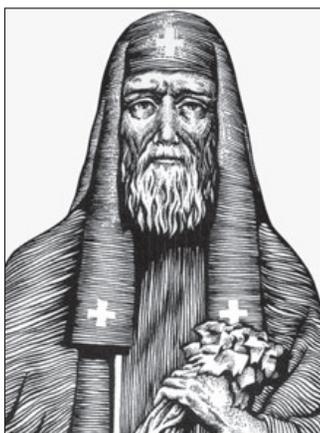
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор  
В.І. Степаненко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2013 р.

Журнал зареєстровано  
в наукометричних системах РІНЦ  
та Google Scholar



Преподобний  
Агапіт Печерський,  
найвідоміший цілитель  
Київської Русі XI століття



Стуковенков Михайло Іванович  
(1842—1897),  
перший завідувач кафедри дерматології і сифілітичних хвороб медичного факультету Університету св. Володимира

Ukrainian Journal of Der-  
matology, Venerology,  
Cosmetology  
Scientific and practical journal

WWW.UJDVC.COM.UA  
WWW.VITAPOL.COM.UA

## Засновники

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів  
ПП «ІНПОЛ АТМ»

## ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

### Москаленко В. Ф.

ректор НМУ імені О.О. Богомольця,  
академік НАМН України, професор

### Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

### Журнал атестовано Вищою атестаційною комісією України

Додаток до постанови Президії  
ВАК України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.

### Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол №5 від 24.05.2013 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

### Керівник проекту

Поліщук А. В.

### Відповідальний секретар

Берник О. М.

### Літературний редактор

Кашнікова Р. Д.

### Коректор

Теплюк В. М.

### Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

ПП «ІНПОЛ АТМ»

Періодичність — 4 рази на рік

### Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої  
справи ДК №1480 від 26.03.2003 р.  
Підписано до друку 30.05.2013 р.  
Замовлення № 0213Д  
Ум. друк. арк. 22,78  
Формат 60×84/8  
Папір крейд. Друк офсет.  
Наклад — 3000 прим.

### Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,  
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (44) 465-30-83,  
278-46-69, 306-69-13

E-mail: [vitalpol@i.com.ua](mailto:vitalpol@i.com.ua)

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бережна Н. М.  
Боднар П. М.  
Глухенький Б. Т.  
Головченко Д. Я.  
Драннік Г. М.  
Коган Б. Г.  
Короленко В. В.

Недобой П. М.  
Никула Т. Д.  
Свирид С. Г.  
заступник головного  
редактора  
Чекман І. С.  
Шупенько М. М.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятюлов Р. Ф. (Донецьк)  
Андрашко Ю. В. (Ужгород)  
Афоніна Г. Б. (США)  
Бондар С. А. (Вінниця)  
Бочаров В. А. (Одеса)  
Волощенко І. І. (Київ)  
Галнікіна С. О. (Тернопіль)  
Глінський Вецлав (Польща)  
Грандо Сергій (США)  
Гребенніков В. А. (Росія)  
Гуркевич Ганна (Польща)  
Дащук А. М. (Харків)  
Дудченко М. О. (Полтава)  
Дюдюк А. Д. (Дніпропетровськ)  
Зайченко О. І. (Львів)  
Каденко О. А. (Хмельницький)  
Калюжна Л. Д. (Київ)  
Кац Стефан (США)  
Клименко М. Н. (Київ)  
Кравченко В. Г. (Полтава)  
Кубанова Г. О. (Росія)  
Лабінський Р. В. (Львів)

Лебедюк М. М. (Одеса)  
Лобанов Г. Ф. (Київ)  
Мавров Г. І. (Харків)  
Притуло О. О. (Сімферополь)  
Проценко Т. В. (Донецьк)  
Радіонов В. Г. (Луганськ)  
Рахматов А. Б. (Узбекистан)  
Рибалко М. Ф. (Херсон)  
Рижко П. П. (Харків)  
Романенко В. М. (Донецьк)  
Рубінс Андріс (Латвія)  
Склярів В. І. (Житомир)  
Скрипкін Ю. К. (Росія)  
Танстол Іня (США)  
Федотов В. П. (Запоріжжя)  
Фучіжи І. С. (Одеса)  
Хара О. І. (Тернопіль)  
Чінов Г. П. (Сімферополь)  
Яблонська Стефанія (Польща)  
Ягвдік М. З. (Білорусь)

## Відповідальні секретарі

Пуришкіна О. Д.  
Коляденко К. В.  
Горголь В. Т.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори,  
за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук  
опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В.О. Сердюковим.

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

11 **СТОРІНКА РЕДАКТОРА****ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ УАДВК**

- 12 День діагностики меланоми  
(17 травня 2013 року)
- 14 Перспективи міжнародної співпраці  
українських дерматовенерологів  
у напрямку модернізації венерологічної  
допомоги населенню України  
**Підготували А.А. Франкенберг,  
О.І. Хара, І.С. Миронюк**

**ЮВІЛЕЇ**

- 16 До 60-річчя Олександра Івановича Хари

**ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

- 17 Епидемиология герпетической инфекции  
и герпесассоциированных заболеваний  
**Г.И. Мавров, М.Э. Запольский**

**НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 23 Оценка эффективности лечения больных  
сифилисом дюрантными препаратами  
пенициллина  
**В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, Д.В. Радионов**
- 29 Корекція порушень показників  
ендотеліальної дисфункції у хворих  
на нейродерміт у процесі комплексного  
лікування  
**А.А. Налізхитий**
- 37 Макрофагальная активность — маркер  
эффективности лечения больных  
псориазом узкополосным  
ультрафиолетом В 311 нм  
**В.А. Бабанин**
- 48 Деякі аспекти впливу метаболічного  
синдрому у хворих на псоріаз  
**І.Б. Попова, М.О. Дудченко, А.Ф. Артеменко**
- 55 Особенности метаболизма азота оксида  
при гнездной алопеции  
**И.М. Сербина**
- 60 Характер морфологічних змін шкіри та  
слизової оболонки у хворих з ВІЛ/СНІДом  
**В.В. Шухтін, В.С. Гойдик, Б.А. Насібуллін,  
А.І. Гоженко**
- 65 Вплив ультрафіолетової терапії на рівень  
уроқанінової кислоти в шкірі при псоріазі  
**О.В. Рай**

11 **EDITORIAL****OFFICIAL INFORMATION OF UJDVC**

- 12 Melanoma diagnostics day,  
May 17, 2013
- 14 Prospects for international cooperation  
of Ukrainian dermatovenerologists aimed  
at modernization of venereologic help  
to the population of Ukraine  
**Prepared by A.A. Frankenberg, O.I. Khara,  
I.S. Myronyuk**

**ANNIVERSARIES**

- 16 To the 60th anniversary of Alexander Hara

**HEALTH ORGANIZATION  
AND EPIDEMIOLOGY**

- 17 Epidemiology of herpes infection and her-  
pes-associated diseases  
**G.I. Mavrov, M.E. Zapolskyi**

**SCIENTIFIC RESEARCH**

- 23 The evaluation of effectiveness of treating  
syphilitic patients with penicillin  
of prolonged action  
**V.G. Radionov, A.V. Shatilov, D.V. Radionov**
- 29 Correction of endothelial dysfunction  
indices in patients with neurodermatitis  
in the process of complex  
treatment  
**A.A. Nalizhitiy**
- 37 Macrophage activity as a marker  
of effective treatment of psoriasis  
with narrow-band  
ultraviolet B 311 nm  
**V.A. Babanin**
- 48 Some aspects of influence of metabolic  
syndrome in patients with psoriasis  
**I.B. Popova, M.O. Dudchenko, A.F. Artemenko**
- 55 Features of metabolism of nitric oxide  
in case of alopecia areata  
**I.M. Serbina**
- 60 The nature of the morphological changes  
of the skin and mucosa in HIV/AIDS patients  
**V.V. Shuhtin, V.S. Goydyk, B.A. Nasibullin,  
A.I. Gozhenko**
- 65 Exposure to ultraviolet therapy on the level  
of urocanic acid in the skin of psoriasis  
**O.V. Rai**

- |  |  |
|--|--|
| <p>70 Иммуногенетические особенности у больных витилиго<br/><b>С.А. Шураева</b></p> <p><b>ОГЛЯДИ</b></p> <p>77 Сучасні погляди на стовбурові клітини шкіри дорослих та їхню участь у регенерації загального покриву<br/><b>С.Б. Герашенко, Ю.Б. Чайковський, О.І. Дельцова</b></p> <p>84 Диференційований підхід до призначення гепатопротекторів хворим на хронічні дерматози (псоріаз, червоний плесканий лишай, atopічний дерматит, екзема) із супутньою патологією органів травлення<br/><b>Т.О. Литинська, Р.Л. Степаненко</b></p> <p>92 Псориаз и метаболический синдром как факторы взаимного отягощения дисбаланса эндокринной, иммунной систем и цитокинового гомеостаза. Перспективные направления болезньюмодифицирующей терапии псориаза<br/><b>Д. Кауд</b></p> <p>98 Helicobacter pylori та її зв'язок з розвитком хронічної кропив'янки<br/><b>І.В. Гуль</b></p> <p><b>НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ</b></p> <p>105 Системное лечение при диффузной алопеции и заболеваниях стержня волоса<br/><b>Л.Д. Калюжная</b></p> <p>110 Терапія хворих на акне з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE та її оптимізація<br/><b>Л.Я. Федорич</b></p> <p>123 Противозудная терапия больных псориазом<br/><b>И.В. Куценко, И.В. Свистунов, И.Е. Милус</b></p> <p>127 Епідеміологія, етіопатогенез, клінічні форми і сучасна терапія акне у жінок, раціональна тактика комплексного лікування акне середньої тяжкості (огляд літератури та власні дослідження)<br/><b>Б.Г. Коган, Л.О. Наумова, В.І. Степаненко</b></p> <p><b>СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ</b></p> <p>137 Раціональність етапного лікування гострокінцевих кондилом і гігантських кондилом Бушке–Левенштейна, поєднаних з іншими урогенітальними інфекціями, на прикладі клінічного випадку з практики<br/><b>А.О. Коннова, Т.С. Коновалова</b></p> | <p>70 Immunogenetic characteristics of patients with vitiligo<br/><b>S.A. Shuraeva</b></p> <p><b>REVIEWS</b></p> <p>77 Modern views on stem cells of adult skin and their role in regeneration of common integument<br/><b>S.B. Geraschenko, Yu.B. Chaikovsky, O.I. Deltsova</b></p> <p>84 Differentiated approach to prescribing hepatoprotectors to patients with chronic dermatoses (psoriasis, red flat lichen, atopic dermatitis, eczema) with concomitant diseases of the digestive system<br/><b>T.O. Lytynska, R.L. Stepanenko</b></p> <p>92 Psoriasis and metabolic syndrome as factors of mutual aggravation of imbalance of endocrine, immune systems and cytokine homeostasis. Perspective directions of illness-modifying therapy of psoriasis<br/><b>D. Kaud</b></p> <p>98 Helicobacter pylori and its relation to the development of chronic urticaria<br/><b>I.V. Hul</b></p> <p><b>TO HELP PRACTICING PHYSICIANS</b></p> <p>105 Systemic treatment of diffuse alopecia and diseases of the hair shaft<br/><b>L.D. Kaliuzhna</b></p> <p>110 Treatment of acne patients with systemic isotretinoin LIDOSE and its optimization<br/><b>L.Ya. Fedorych</b></p> <p>123 Antipruritic therapy of patients with psoriasis<br/><b>I.V. Kutsenko, I.V. Svistunov, I.E. Milus</b></p> <p>127 Epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical forms and modern treatment of acne in women, rational tactics of comprehensive treatment of moderate acne (a review of literature and personal research)<br/><b>B.G. Kogan, L.O. Naumova, V.I. Stepanenko</b></p> <p><b>CLINICAL CASE STUDIES</b></p> <p>137 Rationality of staging treatment of pointed condylomas and buschke-lowenstein tumors in combination with other genitourinary infections: clinical case report study<br/><b>A.O. Konnova, T.S. Konovalova</b></p> |
|--|--|

141	Випадки ектодермальної дисплазії <b>В.Є. Ткач, А.П. Мотуляк, Л.І. Геник, А.М. Павличко, О.Ю. Зелінська</b>	141	Cases of ectodermal dysplasia <b>V.E. Tkach, A.P. Motulyak, L.I. Genyk, A.M. Pavlychko, O.Yu. Zelinska</b>
145	Дерматологические аспекты ВИЧ-инфекции (собственные наблюдения) <b>И.В. Кулешов, В.Н. Лин, Н.Н. Цабак, А.М. Кириуцов</b>	145	Dermatological aspects of HIV infection (personal clinical observation) <b>I.V. Kuleshov, V.N. Lin, N.N. Tsabak, A.M. Kiriutsov</b>
<b>ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ</b>		<b>PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY</b>	
149	Новые возможности местного лечения пациентов с онихомикозом <b>А.Д. Дюдюн, Е.А. Салий, Н.Н. Полион, В.В. Горбунцов</b>	149	New opportunities in local treatment of patients with onychomycosis <b>A.D. Dyudyun, E.A. Saly, N.N. Polion, V.V. Gorbuntsov</b>
154	Оцінка ефективності лікування препара- том «Цитеал» при інфекційних дерматозах та вугрової хвороби <b>Л.Д. Калюжна, М.В. Пацеля, А.М. Бойчук, О.Б. Миронюк, Н.О. Іллічова</b>	154	Evaluating the effectiveness of treatment drug «Tsyteal» in infectious dermatoses and acne <b>L.D. Kalyuzhna, M.V. Patselya, A.M. Boychuk, O.B. Myronyuk, N.O. Illichova</b>
158	Терапевтические возможности 1 % крема «Фенистил Пенцивир» при купировании обострений простого герпеса различных локализаций <b>А.А. Халдин, Л.А. Шестакова, Д.В. Игнатьев</b>	158	Therapeutic possibilities of 1 % cream of «Fenistil Pentsivir» in relieving exacerbations of herpes simplex of different localizations <b>A.A. Haldin, L.A. Shestakova, D.V. Ignatiev</b>
165	Опыт применения комбинированного препарата «Офор» в комплексном лечении демодекоза и угревой болезни <b>Е.Н. Шупенько, Н.М. Шупенько</b>	165	Clinical experience of using «Ofor» in the combined treatment of demodocosis and acne <b>E.N. Shupenko, N.M. Shupenko</b>
171	Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп <b>Ж.В. Королева</b>	171	Etiology, clinical features and optimization of therapy for foot mycosis <b>Zh.V. Koroliova</b>
176	Последние достижения в изучении проблемы атопического дерматита — в поиске ключа к «замку» заболевания <b>22-й Всемирный конгресс дерматологии, Сеул, Южная Корея, 28 мая 2011 г.</b>	176	Recent advances in the study of the prob- lem of atopic dermatitis — in search of the key to the «lock» of the disease <b>22nd World Congress of Dermatology, Seoul, South Korea, May 28, 2011</b>
179	Оценка клинической эффективности современного стероида алклометазона дипропионата («Афлодерма») в наружной терапии атопического дерматита у детей <b>Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов</b>	179	Evaluation of clinical effectiveness of modern steroid preparation alclomethasone dipropionate («Afloderma») in external therapy of atopic dermatitis in children <b>N.G. Korotky, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamayunov</b>
<b>З ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ</b>		<b>FROM THE HISTORY OF MEDICINE</b>	
186	Организація навчання студентів медичних факультетів наприкінці XIX — на початку XX сторіччя у Росії на прикладі Університету св. Володимира <b>К.В. Коляденко</b>	186	Organization of training of medical students in the late XIX — early XX centuries in Russia as exemplified by St. Vladimir University <b>K.V. Kolyadenko</b>
<b>НАУКОВА ПЕРІОДИКА</b>		<b>SCIENTIFIC PERIODICALS</b>	
191	За матеріалами зарубіжних наукових видань <b>Підготувала К.В. Коляденко</b>	191	From foreign scientific publications <b>Prepared by K.V. Kolyadenko</b>
195	<b>ДО УВАГИ АВТОРІВ</b>	195	<b>FOR AUTHORS</b>

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА



### Шановні колеги!

Сучасний обіг наукової інформації поєднаний з наукометричними базами та спеціальними інститутами, що формують статистику використання наукових публікацій, визначають індекси цитування авторів та імпаکت-фактори журналів.

Таким чином оцінюється науковий потенціал країн та персонально кожного вченого.

Щоб бути «на рівних» у світовому науковому просторі, національним періодичним виданням слід дотримуватися міжнародних видавничих стандартів та ввійти до провідних наукометричних інформаційних баз.

Редакція журналу докладє всіх зусиль, щоб видання відповідало вимогам часу.

Станом на сьогодні «Український журнал дерматології, венерології, косметології» індексується пошуковою системою **Google Scholar Академія** і входить до переліку найцитованіших українських наукових видань.

Також журнал зареєстрований у наукометричній системі **РІНЦ** (російський індекс наукового цитування), яка опрацьовує та індексує науковий доробок вчених Російської Федерації та країн СНД.

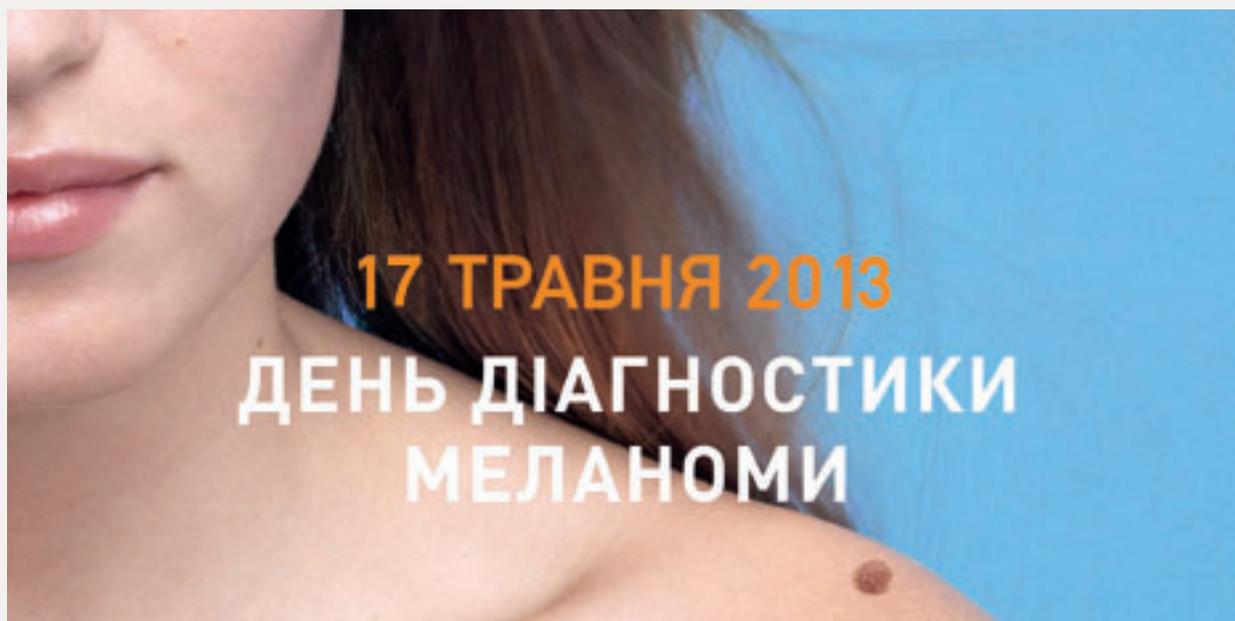
У зв'язку з цим звертаємо увагу шановних авторів на зміни у вимогах до оформлення статей, виконання яких сприятиме точній ідентифікації авторів у різних пошукових системах.

Водночас запрошуємо колег відвідати оновлений сайт «Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів» [www.uadvc.org.ua](http://www.uadvc.org.ua), що допомагатиме нашому професійному спілкуванню.

Щиро ваш

Головний редактор  
д. мед. наук, професор

Віктор Степаненко



**М**оніторинг щодо злоякісних захворювань шкіри за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я свідчить про загальносвітову тенденцію до збільшення кількості хворих. У цьому аспекті особливого значення набуває проблема пігментних злоякісних пухлин шкіри, зокрема меланоми. В Україні рівень захворюваності на злоякісні новоутворення шкіри, зокрема і меланому, також доволі високий.

На сучасному етапі смертність від меланоми в Україні становить 95 %, що зумовлено невчасною діагностикою на ранніх стадіях хвороби.

У 2008 році отримано підтвердження та протокол приєднання України до Всесвітньої програми «Євромеланома», до якої долучилися понад 20 європейських країн. В Україні координатором програми «Євромеланома» є д. мед. н., професор О.В. Богомолець.

21 травня 2009 року в Україні вперше організовано День діагностики меланоми. В Києві, зокрема в Інституті дерматології та косметології доктора Богомолець, було безплатно обстежено 232 пацієнти, з них у 8 осіб встановлено діагноз меланоми, а в 10 — рак шкіри.

14 травня 2010 року в Києві з метою виявлення меланоми та онкозахворювань шкіри оглянуто 475 пацієнтів. У 9 випадках діагностовано меланому, у 23 — рак шкіри, у 10 — інші злоякісні новоутворення.

18 травня 2011 року з ініціативи Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів уперше цей захід проведено по всій країні. Попередньо у березні 2011 року для 50 лікарів-дерматовенерологів з усіх областей України було проведено триденний семінар з питань

діагностики меланоми шляхом дерматоскопії із залученням представників профільних кафедр медичних вишів України, регіональних обласних та міських шкірно-венерологічних диспансерів, а також лікарів, які працюють у закладах іншої форми власності. Коштом Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів та партнерів закуплено 50 дерматоскопів, які безплатно передано учасникам семінару для практичної діяльності.

18 травня 2011 року ці лікарі безплатно провели огляди в обласних та міських шкірно-венерологічних диспансерах України, а також деяких спеціалізованих медичних закладах іншої форми власності. Загалом з метою виявлення меланоми та інших онкологічних захворювань шкіри обстежено 4020 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 89 осіб, у 117 — рак шкіри, а у 84 — інші злоякісні патології шкіри. Всіх пацієнтів було направлено на дообстеження та підтвердження діагнозу до спеціалізованих онкологічних закладів за місцем проживання.

6 квітня 2012 року з ініціативи Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів та у партнерстві з Інститутом дерматології та косметології доктора Богомолець і представництвом в Україні лабораторій La Roche-Posay для 50 лікарів-дерматовенерологів з усіх областей України знову було організовано триденний семінар з питань діагностики меланоми шляхом дерматоскопії.

18 травня 2012 року під час Всеукраїнського дня меланоми лікарі-дерматовенерологи державних дерматовенерологічних закладів та дерматовенерологічних закладів іншої форми власності в



### Прес-конференція в УНІАНі, присвячена анонсуванню проведення в Україні Всесвітнього дня діагностики меланоми

**Зліва направо:** заступник голови Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення Лариса Мудрак; головний позаштатний дерматовенеролог МОЗ України, д. мед. н. Олександр Літус; координатор програми «Євромеланома» в Україні, головний лікар Інституту дерматології та косметології доктора Богомолець, д. мед. н. Ольга Богомолець; перший заступник директора Департаменту охорони здоров'я Київської міської держадміністрації Валентина Залеська; президент УАЛДВК, завідувач кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Віктор Степаненко; завідувач науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, д. мед. н., професор Сергій Коровін

усіх областях України, а також у містах Києві та Севастополі оглянули 4604 особи. Попередній діагноз меланоми встановлено у 58 випадках, рак шкіри — у 175, інші злоякісні новоутворення шкіри — у 254. Загалом до спеціалізованих онкологічних закладів для остаточного встановлення діагнозу було направлено 487 осіб.

У квітні 2013 року з ініціативи Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів та у партнерстві з координатором програми «Євромеланома» в Україні д. мед. н., професором О.В. Богомолець і представництвом в Україні

лабораторій La Roche-Posay знову було організовано дводенний семінар для 30 лікарів з питань діагностики меланоми шкіри.

17 травня 2013 року в рамках Дня меланоми в Україні у державних дерматовенерологічних закладах за згодою Міністерства охорони здоров'я України і дерматовенерологічних закладах іншої форми власності в усіх областях України, а також містах Києві та Севастополі 147 лікарів-дерматовенерологів безплатно провели огляди населення з метою раннього виявлення меланоми та інших злоякісних пухлин шкіри.

### Інформаційна довідка щодо попередніх результатів проведення 17 травня 2013 року Всеукраїнського дня діагностики меланоми

17 травня 2013 року за ініціативи та партнерства Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, координатора програми «Євромеланома» в Україні, д. мед. н. О.В. Богомолець та представництва в Україні лабораторій La Roche-Posay був організований Всеукраїнський день діагностики меланоми.

Згідно з результатами попередньої обробки протоколів обстеження пацієнтів, проведеного в дер-

жавних дерматовенерологічних закладах за згодою МОЗ України, а також у дерматовенерологічних закладах іншої форми власності в усіх областях України та в містах Києві та Севастополі було оглянуто 9648 осіб. Попередній діагноз меланоми встановлено у 168, рак шкіри — у 352, інші злоякісні новоутворення шкіри — у 543. Загалом до спеціалізованих онкологічних закладів для остаточного встановлення діагнозу направлено 1444 особи.

## Перспективи міжнародної співпраці українських дерматовенерологів у напрямку модернізації венерологічної допомоги населенню України

У м. Упсала (Швеція) 19–23 квітня 2013 року відбулася нарада-семінар «Діагностика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у країнах Балтійського регіону». Це перший із низки заходів, які реалізуються за участю українських фахівців дерматовенерологічної служби в рамках спільної програми «Удосконалення організації лабораторної діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), у Східній Європі», що реалізовує Департамент з контролю і профілактики інфекційних хвороб відділення в м. Упсала Східноєвропейської мережі сексуального і репродуктивного здоров'я (EE SRH) та шведської референс-лабораторії для патогенних *Neisseria* (Еребру, Швеція).

У роботі семінару-наради взяла участь делегація фахівців від України: головний лікар Тернопільського ОШВД, доцент, віце-президент УАЛДВК О.І. Хара; головний лікар Дніпропетровського ОШВД, доцент, віце-президент УАЛДВК А.А. Франкенберг, доцент Ужгородського національного університету І.С. Мирнюк, лікарі-дерматовенерологи та спеціалісти з лабораторної діагностики ІПСШ Тернопільського і Дніпропетровського обласних шкірно-венерологічних диспансерів.

У програмі семінару було заслухано доповіді на тему загального менеджменту, організації діагностики, лікування та епідеміологічного нагляду за ІПСШ у країнах, що є учасниками спільної програми в Європейському регіоні, зокрема і



Делегація українських дерматовенерологів зі шведськими колегами під час перебування 19–23 квітня 2013 року на нараді-семінарі «Діагностика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у країнах Балтійського регіону», м. Упсала (Швеція)

Балтійському. Так, результати роботи в напрямку розвитку венерологічної допомоги населенню та стандартизації діагностики і лікування ІПСШ представили на обговорення учасників семінару-наради фахівці з Білорусії, Росії, України, Литви, Латвії, Естонії, Грузії, Польщі та Азербайджану. Від України в цій секції виступили головний лікар Дніпропетровського ОШВД А.А. Франкенберг з доповіддю «Аналіз відповідності сучасним вимогам існуючих стандартів лікування ІПСШ в Україні» та завідувач клініко-діагностичної лабораторії Тернопільського ОШВД І.Б. Бойко з доповіддю «Стан лабораторної діагностики ІПСШ в Україні: досвід Тернопільського регіону».

На загальному засіданні з останніми напрацюваннями на тему «Міжнародні стандарти діагностики ІПСШ і питання управління якістю» ознайомив учасників професор медичної мікробіології та молекулярної біології університетської лікарні Еребру і Університету Еребру Магнус Унемо (Швеція). Велику зацікавленість викликала доповідь «Використання мікроскопа в кабінеті лікаря-дерматовенеролога для початку ведення пацієнта під час першого візиту в клініку» доктора Андерса Галена (Швеція).

Українська делегація взяла участь у робочих візитах учасників семінару до дерматовенерологічної клініки м. Упсала та шведської референт-

лабораторії діагностики ІПСШ університетської лікарні Еребру.

Під час семінару-наради було проведено роботу в групах з питань розроблення планів модернізації, удосконалення та стандартизації діагностики і лікування ІПСШ у країнах-учасниках спільної програми «Удосконалення організації лабораторної діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом, у Східній Європі».

За результатами роботи української делегації на семінарі-наradі було напрацьовано, обговорено і узгоджено спільні пропозиції щодо модернізації та стандартизації венерологічної допомоги населенню в Україні у рамках подальшої реалізації вказаної спільної програми у Східноєвропейському регіоні.

На підставі цих домовленостей 25 травня нинішнього року в Берліні відбувся другий семінар, де українські фахівці мали можливість висвітлити проблемні питання діагностики і лікування ІПСШ, ознайомитися з досвідом закордонних колег та отримати поради провідних європейських фахівців. А вже у червні 2013 року заплановано провести тижневе стажування українських лікарів-лаборантів у шведській референт-лабораторії з діагностики ІПСШ університетської лікарні Еребру.

#### **Інформацію підготували:**

*А.А. Франкенберг (головний лікар Дніпропетровського ОШВД, доцент, віце-президент УАЛДВК),  
О.І. Хара (головний лікар Тернопільського ОШВД, доцент, віце-президент УАЛДВК),  
І.С. Миронюк (к. мед. н., доцент Ужгородського національного університету)*



## До 60-річчя ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА ХАРИ

Шістдесят років виповнилось 20 лютого 2013 р. головному лікарю Комунальної установи Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», віце-президентові «Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів», заслуженому лікареві України, кандидатів медичних наук, доценту Олександрові Івановичу Харі.

О.І. Хара народився в м. Берестечку на Волині в сім'ї службовців. Після відмінного закінчення Млинівської середньої школи на Рівненщині працював слюсарем у районному об'єднанні «Сільгосптехніка». У 1977 році О.І. Хара закінчив Тернопільський медичний інститут, а в 1978-му — інтернатуру з дерматовенерології у Рівненському обласному шкірно-венерологічному диспансері. З 1978 до 1980 року працював завідувачем дерматовенерологічного відділення та заступником головного лікаря Острожецької райлікарні № 3 Млинівського району Рівненської області. З 1980 до 1982 року, перебуваючи на військовій службі, брав участь у бойових діях на території Республіки Афганістан. Має військове звання підполковника медичної служби.

У 1982 році О.І. Хара стає асистентом кафедри дерматовенерології Тернопільського державного медичного інституту. З травня 1983 року протягом 30 років він очолює Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер. У 1987 році без відриву від основної роботи закінчив аспірантуру на кафедрі дерматовенерології Тернопільського медичного інституту, де під керівництвом професора Н.І. Тумашевої виконав і захистив кандидатську дисертацію на тему «Удосконалення методів обстеження та лікування хворих змішаною гонорейно-кандидоз-

ною інфекцією з урахуванням насиченості статевими гормонами та аутоімунних порушень».

Адміністративну роботу О.І. Хара постійно поєднує з науково-педагогічною діяльністю. У його доробку 112 наукових публікацій з актуальних питань дерматовенерології, зокрема один підручник та дві монографії. У 2004 році О.І. Харі присвоєно вчене звання доцента, а в 2005-му його обрано членом-кореспондентом Інженерної академії України. В червні 2012 року обрано членом Координаційної ради дерматовенерологів країн Співдружності Незалежних Держав.

Свою професійну діяльність О.І. Хара поєднує з громадською роботою. Протягом трьох каденцій його обирали віце-президентом УАЛДВК, майже 30 років є активістом Товариства сприяння обороні України. О.І. Хара відомий численними публіцистичними статтями в центральній та місцевій пресі, виступами по радіо й на телебаченні.

О.І. Хара був делегатом багатьох конгресів дерматовенерологів у Португалії, Франції, Чехії, Південній Кореї, Російській Федерації, Казахстані та Узбекистані. Проходив навчання у США та Фінляндії, був експертом ВООЗ, багаторазово долучався до роботи у профільних комісіях Міністерства охорони здоров'я України.

Професійну, наукову, педагогічну та громадську діяльність ювіляра високо відзначила держава. Він має звання заслуженого лікаря України, нагороджений трьома орденами та дванадцятьма вітчизняними і зарубіжними медалями, Грамотою Президії Верховної Ради СРСР, Почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я та Міністерства освіти, численними відзнаками місцевих органів влади і громадських організацій.

Олександрові Івановичу притаманна незмінна принциповість в обстоюванні інтересів дерматовенерологічної служби, доброзичливість та особиста скромність. Завдяки своїм людським та професійним якостям О.І. Хара має високий авторитет серед колег, пацієнтів і дерматовенерологічної спільноти України.

*Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів,  
редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»*

Г.И. Мавров<sup>1,2</sup>, М.Э. Запольский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

<sup>3</sup> Одесский областной кожно-венерологический диспансер

## Эпидемиология герпетической инфекции и герпесассоциированных заболеваний

Проведен анализ распространения герпесвирусных инфекций, в частности и герпесассоциированных заболеваний, на территории Украины и Одесской области. Во время анализа эпидемиологических данных относительно герпетической инфекции особое внимание уделено взаимосвязи инфицированности ВПГ-1 и ВПГ-2 с поведенческими, географическими, социально-экономическими факторами.

### Ключевые слова

Герпетическая инфекция, герпесассоциированная многоморфная экссудативная эритема, герпетическая экзема Капоши.

Несмотря на многочисленные исследования в области вирусологии вопросы эпидемиологии вируса простого герпеса (ВПГ) и заболеваний, ассоциированных с ним, остаются мало изученными не только в Украине, но и во многих странах мира. Данные глобального клинико-эпидемиологического исследования IHMF (International Herpes Management Forum) не включили информацию о распространенности герпесвирусной инфекции (ГВИ) на территории Украины, России и других стран СНГ в связи с отсутствием необходимой учетной документации [13]. На сегодняшний день недостаточно работ по изучению частоты встречаемости различных проявлений ВПГ и его осложнений, а также системных форм герпетической инфекции.

По данным ВОЗ, заболевания, вызываемые герпесвирусами, занимают второе место (15,8 %) после гриппа (35,8 %) как причина смерти от вирусных инфекций. В.А. Исаков и соавт. (2004) считают, что на территории СНГ различными формами герпетической инфекции ежегодно заражается около 20 млн человек [2, 5].

Сложность учета заболеваемости ГВИ связана прежде всего с отсутствием обязательной регистрации. Н.Д. Ющук и соавт. (2003) сообщают, что серологический скрининг противогерпетических антител у детей в возрасте 4–5 лет оказался положительным в 50 % случаев в отноше-

нии большинства вирусов семейства герпеса. К 13–14 годам жизни инфицированность, по словам авторов, составляет 70–80 %, а к 50 годам достигает 90 %.

Истинная ситуация о распространенности ГВИ не поддается контролю из-за значительной частоты бессимптомных форм, а также в связи с рецидивами у 15–30 % больных генитальным герпесом (ГГ) [1, 3, 7].

За период 2007–2011 гг. был проведен анализ заболеваемости герпесвирусными инфекциями, в том числе рядом герпесассоциированными заболеваниями на территории Украины, Одессы и Одесской области. При анализе эпидемиологических данных, посвященных герпетической инфекции, особое внимание уделяли взаимосвязи инфицированности ВПГ-1 и ВПГ-2 с поведенческими, географическими, социально-экономическими факторами.

Общественные отчетные данные о заболеваемости герпесвирусными инфекциями официально приводятся только по генитальному герпесу с 2009 года, однако на территории Одессы и Одесской области заболеваемость фиксируется с 2007 года. Параллельно в рамках настоящего исследования с 2007 года регистрировалась частота герпесассоциированных форм многоморфной экссудативной эритемы (МЭЭ) и герпетической экземы Капоши (ГЭК).

## Форма № 9, короткая. Болезни, передающиеся половым путем



Рис. 1. Заболеваемость генитальным герпесом и другими инфекциями, передающимися половым путем, в Украине за период 2009–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

Примечание. ГГ — генитальный герпес, ХИ — хламидийная инфекция, ТИ — трихомонадная инфекция, МИ — микоплазменная инфекция, Гн — гонорея, Сф — сифилис.

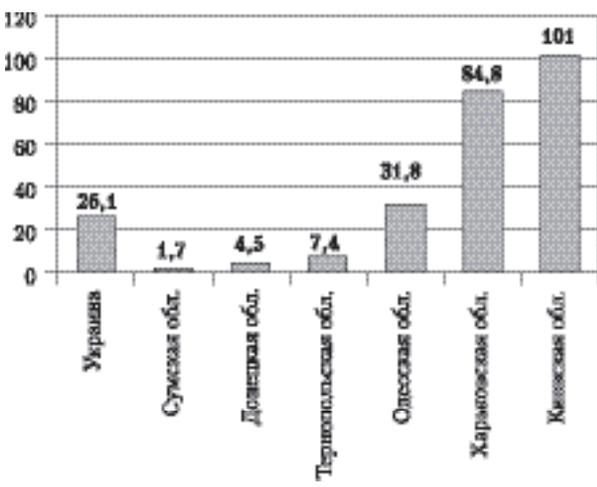


Рис. 2. Заболеваемость генитальным герпесом в разных регионах Украины за период 2009–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

Согласно данным МОЗ Украины (отчетная форма № 9, см. образец) за период 2009–2011 гг. на территории Украины зарегистрировано 35 747 случаев ГГ, что составляет 26,5 случая на 100 тыс. населения.

Представленные данные не отображают истинной картины заболеваемости ГГ в Украине

из-за неполной регистрации больных. Трудно поддаются объяснению значительные различия показателей в разных регионах страны. Кроме того, не представлены четкие разграничения между первичным инфицированием генитальным герпесом и рецидивами заболевания, что затрудняет анализ роста заболеваемости.

В 2009 году в Украине зарегистрировано 11 962 случая рецидива ГГ, в 2010 — 12 067, в 2011 — 11 718. Таким образом, в 2009 году заболеваемость ГГ в перерасчете на 100 тыс. населения составила 26,2 случая, в 2010 — 26,5, в 2011 — 25,7 (рис. 1).

Согласно статистическим данным Минздрава РФ, на долю ГГ в России приходится менее 1 % инфекций, передающихся половым путем [4, 8, 11]. Украинские статистические данные свидетельствуют о том, что ГГ составляет примерно 4,7 % других инфекций, передающихся половым путем. Разницу показателей можно объяснить увеличением количества скринированных лиц и улучшением учета больных генитальным герпесом в Украине за последние годы [6, 9, 10].

Представленные данные свидетельствуют о том, что снижение частоты ГГ в период 2009–2011 гг. с 26,5 до 25,7 случая на 100 тыс. населения коррелирует с такими показателями по хламидийной и микоплазменной инфекциям. Отмечается незначительный рост заболеваемости ГГ, хламидийной и микоплазменной инфекциями за период 2009–2010 гг. и снижение показателя в 2011 году. Рост заболеваемости указанными инфекциями, передающимися половым путем, может быть связан (в том числе) с социальной и политической нестабильностью, имевшей место в этот период в Украине. Имеются определенные различия по заболеваемости ГГ в зависимости от региона страны, что требует дальнейшего изучения и научного анализа.

Большой разброс статистических данных свидетельствует о низком уровне регистрации больных ГГ в отдельных регионах страны (рис. 2). Так, в Сумской области заболеваемость ГГ составила всего 1,7 случая на 100 тыс. населения, что значительно ниже общеукраинских и общеевропейских показателей (соответственно 26,1 и 19,7). В Киевской области заболеваемость соста-

вила 101 случай на 100 тыс. населения, что превышает в 4 раза средний показатель по Украине. Это может свидетельствовать как о хорошей регистрации заболевания, так и о его гипердиагностике.

Был проведен анализ частоты выявления вируса герпеса 1-го и 2-го типов у жителей Одесской области за период 2007–2011 гг. (рис. 3). Диагностику осуществляли, используя скрининг методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПГ-1 и ВПГ-2, а также тест-системы, основанные на методе иммуноферментного анализа (ИФА) (фирма VECTOR, Россия). Всего за 2007–2011 гг. обследованию подлежали 14 392 человека в возрасте от 14 до 65 лет, обратившихся к районным, областным, ведомственным дерматовенерологам профильных учреждений. Из них мужчин – 8267 (57,4 %), женщин – 6128 (42,6 %). Активные проявления герпетической инфекции на момент обследования установлены в 3641 (25,3 %) случае. В плановом порядке без видимых клинических проявлений ГВИ обследован 10 751 (74,7 %) человек.

Антитела (либо ПЦР-маркеры) к ВПГ-1 выявлены у 2921 обследованного, что составляет 20,3 %, к ВПГ-2 – у 2489 (17,3 %). Одновременно ВПГ-1 и ВПГ-2 установлены у 892 пациентов (6,2 %). Общее количество пациентов с ВПГ-2 – 3381 (23,5 %). Среди всех обследованных герпес-вирусами (типов 1, 2 или одновременно 1 и 2) были инфицированы 6302 (43,7 %).

Полученные данные ниже средних показателей Всемирного клинико-эпидемиологического исследования по ГГ в группах высокого риска и совпадают с таковыми в популяции низкого риска (табл. 1, International Herpes Management Forum, 1995–2005) [12–14] (табл. 1, 2).

До настоящего времени экстрагенитальные формы герпетической инфекции не подлежали учету на территории Украины. В Одесской области случаи лабиального герпеса (ЛГ) регистрировались с 2007 по 2011 год, всего отмечено 1492 случая. Однако эти показатели не отображают истинной картины заболеваемости из-за низкой обращаемости к дерматологу по поводу указанной патологии (20 % заболевших). В Одесской области отмечено повышение показателей ЛГ и герпесассоциированных заболеваний в 2008, 2009, 2010 гг. и их снижение в 2007, 2011 гг. (рис. 4). Пик заболеваемости приходился на 2009 и 2010 гг. – 364 (24,4 %) и 382 (25,6%) случая соответственно, снижение этого показателя отмечено в 2011 году – 238 (15,9 %) случаев.

Увеличение частоты лабиального герпеса совпадает с ростом герпесассоциированных заболеваний. Так, в указанный период наблюдается рост

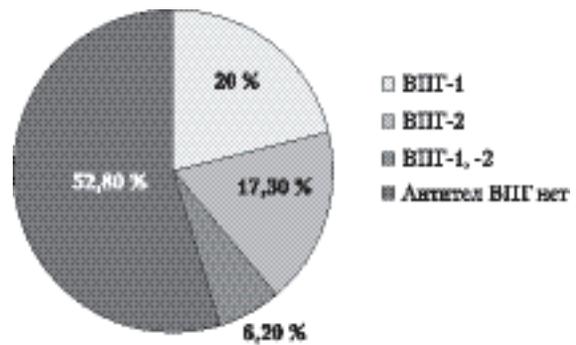


Рис. 3. Инфицированность ВПГ-1 и ВПГ-2 в Одесской области в период 2007–2011 гг.

Таблица 1. Инфицированность ВПГ-2 в популяциях высокого риска в разных регионах мира

Страна	Популяционная группа	Пол	Инфицированность, %
Нидерланды	Пациенты венерологической клиники	Ж, М	32,3
		Ж	47,2
Германия	ВИЧ-инфицированные	Ж/М	66/40
		Наркоманы	М, Ж
Италия	Пациенты венерологической клиники	М, Ж	25–62
Япония	Коммерческий секс	Ж	80
Африка	Коммерческий секс	Ж	90,9
Центральная и Южная Америка	Пациенты венерологической клиники	Ж	69
Азия и Индия	Пациенты венерологической клиники	М/Ж	38/51
		Коммерческий секс	М, Ж
Украина	Пациенты венерологических клиник	М, Ж	23,5

МЭЭ с 51 до 67 случаев и герпетической экземы Капоши (ГЭК) с 12 до 27 случаев. Такая взаимосвязь еще раз подтверждает этиологическую роль вируса герпеса в развитии герпесассоциированной патологии (см. рис. 4).

У подавляющего большинства пациентов, находившихся под наблюдением, развитию многоморфной эксудативной эритемы предшествовал рецидив генитального или экстрагенитального

Таблиця 2. Інфіцированність ВПГ-2 в популяціях низкого ризику різних регіонів світа

Страна	Популяційна група	Пол	Інфіцированність, %
США	Национальное исследование NHANES III	Ж/М	26/18
		Ж, М	17,2
Франция	Общая популяция старшего возраста	Ж	17,9
		М	13,7
		М/Ж	8,8/10
		М/Ж	0
Германия	Популяции низкого риска	М/Ж	5/5
		М/Ж	10/15
		М/Ж	13/21
		М/Ж	28/25
		М/Ж	0,1–4,8
Италия	Популяция низкого риска	М/Ж	0/2
Япония	Доноры крови	М/Ж	23,7/43,5
Африка	Общая популяция низкого риска	М/Ж	29,8
Центральная и Южная Америка	Общая популяция низкого риска	Ж	31
Азия и Индия	Общая популяция низкого риска	М (Таиланд, военные рекруты)	

герпеса. При этом более тяжело протекала МЭЭ, ассоциированная с половыми формами герпеса.

Степень тяжести многоморфной экссудативной эритемы определяли в зависимости от интенсивности поражения слизистых оболочек, количества и размера буллезных элементов, наличия воспаления, экссудации в очагах поражения, нарушения общего состояния (табл. 3).

Таблиця 3. Критерии определения степени тяжести многоморфной экссудативной эритемы

Степень тяжести/Симптом	Легкая	Средняя	Средне-тяжелая	Тяжелая
Количество буллезных элементов	3–5	6–15	16–25	Более 25
Поражение слизистой оболочки полости рта	1–2	3–5	6–8	Более 8
Поражение слизистой оболочки половых органов	1–2	3–5	6–8	Более 8
Размер буллезных элементов, см	0,3–0,5	0,6–0,8	0,9–1,0	Более 1,0
Повышение температуры тела, °С	37,0–37,5	37,3–38,0	38,0–39,0	Более 38,5
Поражение складок	Нет	Нет	Нет	Да

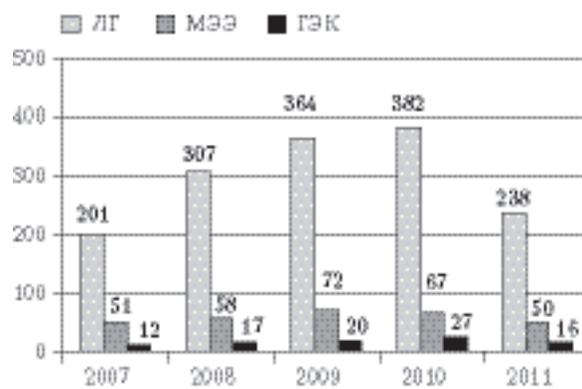


Рис. 4. Выявленные случаи лабиального герпеса, многоморфной экссудативной эритемы и герпетической экземы Капоши в Одесской области за период 2007–2011 гг.

Примечание. ЛГ — лабиальный герпес, МЭЭ — многоморфная экссудативная эритема, ГЭК — герпетическая экзема Капоши.

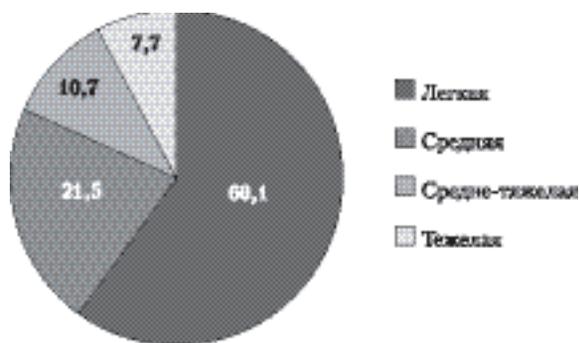


Рис. 5. Распределение многоморфной экссудативной эритемы в зависимости от степени тяжести заболевания, %

За период 2007–2011 гг. в Одесской области зарегистрировано 298 случаев МЭЭ. Из них у мужчин — 141 (47,3%), у женщин — 157 (52,7%). В подавляющем большинстве случаев заболевание протекало с легкой и средней степенью тяжести — 179 (60,1%) и 64 (21,5%) случая соответственно. Средне-тяжелое течение многоморфной экссудативной эритемы

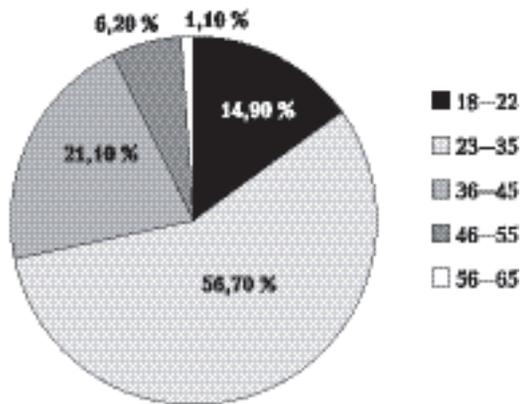


Рис. 6. Распределение многоморфной экссудативной эритемы в зависимости от возраста пациентов

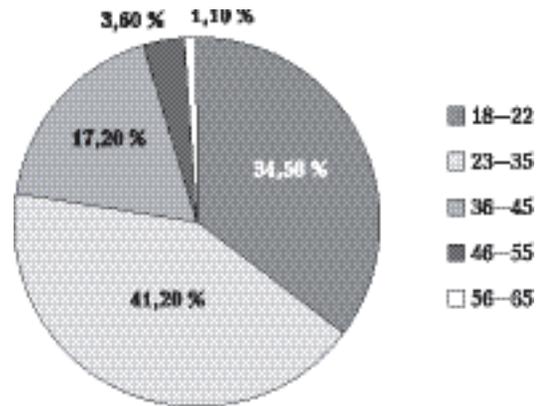


Рис. 7. Распределение герпетической экземы Капоши в зависимости от возраста пациентов

Таблица 4. Распределение многоморфной экссудативной эритемы и герпетической экземы Капоши в зависимости от возраста пациентов

Возраст пациента, годы	14–22	23–35	36–45	46–55	56–65
Процент заболевших МЭЭ	14,9	56,7	21,1	6,2	1,1
Процент заболевших ГЭК	34,5	41,2	17,2	3,6	1,7

отмечено у 32 (10,7 %) пациентов, тяжелое — у 23 (7,7 %) (рис. 5).

Из 289 пациентов, находившихся под наблюдением в профильных учреждениях Одесской области по поводу многоморфной экссудативной эритемы, у 218 (75,4 %) заболевание развилось на фоне острой либо рецидивирующей герпетической инфекции. При этом при легком течении МЭЭ (179 больных) в анамнезе преобладали лабиальные формы герпеса — 134 (74,8 %) случая, а при тяжелых формах МЭЭ (23 пациента) процесс, как правило, развивался на фоне генитальных форм герпеса — 17 (73,9 %) случаев. О связи тяжелых форм многоморфной экссудативной эритемы с генитальными формами герпеса свидетельствует и тот факт, что эти формы заболевания чаще наблюдались в наиболее сексуально активном возрасте — от 22 до 35 лет (рис. 6, табл. 4).

По поводу ГЭК в ОКВД и других дерматовенерологических учреждениях г. Одессы и области с 2007 по 2011 гг. находились 92 пациента. Из них 56 (60,9 %) мужчин и 36 (39,1 %) женщин. Заболевание чаще встречалось в воз-

растной группе до 35 лет (рис. 7). Его развитию у подавляющего большинства больных (80,4 %) способствовал рецидив лабиального герпеса на фоне сопутствующей патологии кожи (атопический дерматит, экзема, себорейный дерматит и др.).

### Выводы

В настоящее время показатели инфицированности и заболеваемости в связи с вирусами герпеса в Украине чрезвычайно высоки, отмечается тенденция к увеличению количества заболеваний кожи и всего организма, ассоциированных с вирусом герпеса.

Герпесвирусная инфекция играет существенную роль в развитии тяжелых форм полиморфной экссудативной эритемы и герпетической экземы Капоши, в таких случаях можно рассматривать герпес как системное заболевание — герпетическую болезнь.

Существует корреляционная связь между ростом заболеваемости генитальными, экстрагенитальными формами герпеса и герпесассоциированными заболеваниями (МЭЭ и ГЭК).

## Список літератури

1. Айязтулов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек: Иллюстративное руководство.— К., 2003.— С. 98—107.
2. Баткаев Э.А. Генитальный герпес // Вестн. последипл. мед. образования.— 2004.— № 3/4.— С. 11—14.
3. Баткаев Э.А., Липова Е.В. Лечение генитального герпеса и урогенитального хламидиоза: Учеб. пособие. М-во здравоохранения РФ, Рос. мед. акад. последипл. образования.— М.: РМАПО, 1999.— 22 с.
4. Гришина А.Л. Эпидемиологическая характеристика болезней, передаваемых половым путем.— М., 2000.— С. 36—38.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей.— СПб: СпецЛит, 2006.— С. 63—75.
6. Коляденко В.Г. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 5 (209).— С. 11—13.
7. Мавров И.И. Инфекционные поражения половых путей вирусом простого герпеса // Половые болезни.— 1994.— С. 300—303.
8. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты).— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— С. 78.
9. Степаненко В.І., Маркевич К.Г. Визначення та аналіз клініко-епідеміологічних та соціальних чинників ризику, що мають значення для поширення генітального герпесу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2.— С. 56—64.
10. Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы) // Consilium Medicum.— 2006.— № 7.— С. 11.
11. Ющук Н.Д. Герпетические нейроинфекции.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.
12. Caia L-Y., Katob T., Nakayama M. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cells // *Reprod. Tox.*— 2009.— Vol. 27.— P. 14—21.
13. Malkin J.-E., Stanberry L. Orofacial Herpes simplex virus Type I Infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop.— Cambridge Med. Pub., 2004.— P. 15—27.
14. Nikkari S. Genital herpes and its management // *BMJ.*— 2007.— Vol. 334.— P. 1048—1052.

Г.І. Мавров<sup>1,2</sup>, М.Е. Запольський<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України», Харків

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

<sup>3</sup>Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер

## Епідеміологія герпетичної інфекції та герпесасоційованих захворювань

Проведено аналіз поширення герпесвірусних інфекцій, зокрема і герпесасоційованих захворювань, на території України та Одеської області. Під час аналізу епідеміологічних даних щодо герпетичної інфекції особливу увагу приділено взаємозв'язку інфікованості ВПГ-1 та ВПГ-2 з поведінковими, географічними, соціально-економічними чинниками.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, герпесасоційована багатоморфна ексудативна еритема, герпетична екзема Капоші.

G.I. Mavrov<sup>1,2</sup>, M.E. Zapolskyi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute for Dermatology & Venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine

<sup>3</sup>Odessa Regional City Dermatovenerologic Dispensary

## Epidemiology of herpes infection and herpes-associated diseases

The analysis of the incidence of herpes infections including herpes-associated diseases in Ukraine and Odessa region was carried out. While analyzing the epidemiological data on herpes infection, particular attention was paid to the relationship between the infection with HSV-1, HSV-2 and behavioral, geographic, socio-economic factors.

**Key words:** herpes infection, herpes-associated multiform exudative erythema, herpetic Kaposi eczema.

### Дані про авторів:

**Мавров Геннадій Іванович**, д. мед. н., проф. ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 61057, м. Харків, вул. Чернишевського, 7/9. Тел. +38(057)7063200. E-mail: uniidiv@gmail.com

**Запольський Максим Едуардович**, к. мед. н., зав. шкірного відділення Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру

В.Г. Радионов<sup>1,2</sup>, А.В. Шатилов<sup>1,2</sup>, Д.В. Радионов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> Луганский областной кожно-венерологический диспансер

## Оценка эффективности лечения больных сифилисом дюрантными препаратами пенициллина

Проведен анализ лечения дюрантными препаратами пенициллина 15 535 пациентов с ранними формами сифилиса в Луганской области за период 1995–2008 гг. Серологическая резистентность во всех группах больных, получавших полноценное лечение, развилась в 1032 случаях, что составляет 6,7%. Поздние формы сифилиса обнаружено в 63 пациентов, из них сифилис поздний скрытый развился у 36 (57%), преимущественно в результате лечения вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса. Нейросифилис зарегистрировано у 26 (41%) больных. Из них у 24 (38%) нейросифилис диагностирован после проведения лечения раннего скрытого и вторичного рецидивного сифилиса.

### Ключевые слова

Сифилис, лечение, дюрантные препараты пенициллина, серорезистентность.

Рост заболеваемости сифилисом в середине девяностых годов прошлого столетия, скорее, не случайность, связанная с распадом стран социалистического содружества, а природная закономерность, которая свидетельствует о биоритмологической кривой, а точнее, волнообразной синусоиде, характерной для многих инфекций, в том числе и для сифилиса. Периодичность таких пиковых подъемов заболеваемости наблюдается примерно раз в полтора, два десятилетия и обычно носит глобальный характер, охватывая за относительно короткий промежуток времени многие страны [17, 23, 28].

Последний пиковый подъем заболеваемости сифилисом в 1996–1998 годах (рис. 1) не только в Луганской области, но и во всех регионах Украины характеризовался частотой регистрации, особенностями и большим разнообразием неординарных клинических проявлений заболевания, порой даже не описанных отечественными и зарубежными ведущими сифилидологами [2, 3, 6, 8, 15, 16, 19, 26, 29]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано 12 млн больных сифилисом. Но это ведь только зарегистрировано! Длительный период времени заболеваемость в развитых странах находилась под контролем. К примеру, в США, Канаде и в Европе за последние 40 лет



Рис. 1. Динамика заболеваемости сифилисом в Луганской области за период 1993–2011 гг.

заболеваемость была низкой, а начиная с 2000 года количество новых случаев прогрессивно увеличивалось [14, 20, 24].

Возбудитель сифилиса является сложным микроорганизмом в плане его диагностики, а главное, выбора этиотропного воздействия на него разнообразными лекарственными препаратами [5, 11, 12, 27]. Несмотря на определенные достижения в изучении иммунопатологии сифи-

литической инфекции многим исследователям так и не удастся детально объяснить причины развития серологической резистентности или антибиотикорезистентности *Treponema pallidum* к наиболее широко используемым лекарственным препаратам, в частности к препаратам пенициллинового ряда и макролидам. Одним из факторов возникновения сероустойчивости многие ученые считают скрытые очаги бледных трепонем, имеющих свойство, с учетом анаэробности, к осумкованию глубоко в маловаскуляризованных тканях (лимфатические узлы, сухожилия, хрящи, кости), где они недоступны воздействию противомикробных препаратов [4, 7, 9, 13, 14, 18, 21, 25]. В США серорезистентность после лечения сифилиса рассматривается как результат реинфекции, но только в том случае, если лечение половому партнеру не проводилось, и о ней говорят тогда, когда растут титры нетрепонеменных тестов в процессе динамического наблюдения [28].

В последние годы в нашей и зарубежной литературе появились публикации, в которых достаточно противоречиво высказываются мнения, касающиеся оценки эффективности лечения больных с различными формами сифилиса дюрантными препаратами пенициллина как отечественного («Бициллин-1», «Бициллин-3», «Бициллин-5»), так и иностранного производства, такими как бензатин-бензилпенициллином («Экстенциллин» и «Ретарпен») и прокаин пенициллином-G [1, 10, 18, 22, 30, 31].

### Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты, а также изучены отдаленные результаты лечения у 15 535 больных ранними формами сифилиса дюрантными препаратами пенициллина в Луганской области за период 1995–2008 гг. Завершающий год был выбран таким образом, чтобы после окончания лечения последних больных прошло полных 3 года. Так, первичный период сифилиса был установлен у 3350 человек, сифилис вторичный свежий — у 2070, вторичный рецидивный сифилис диагностирован у 4680 больных, а 5435 пациентов получили лечение по поводу раннего скрытого сифилиса. Наибольшую группу (65 %) составили больные ранним скрытым и вторичным рецидивным сифилисом.

В группу пролеченных были включены лишь те пациенты, которым документально проведено лечение в соответствии с действующими инструкциями. Лечение бициллинами проводили по сокращенной методике Министерства здравоохранения Украины от 1995 г., лечение «Экстенциллином» и «Ретарпеном» — по соответствующим

схемам Инструкции Министерства здравоохранения Украины от 1995 г., лечение прокаинпенициллином G — по методике Министерства здравоохранения Украины от 2004 г. Не включали в исследования больных, получивших неадекватное лечение, а также тех, результаты клинико-серологического контроля которых были неизвестны.

Согласно Типовым инструкциям по заполнению форм первичной медицинской документации лечебно-профилактических учреждений, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Украины от 03.07.2001. № 258, срок хранения медицинской карты больного венерическим заболеванием (форма № 065/у) составляет 5 лет, в связи с чем собрать полную информацию об отдаленных результатах лечения больных сифилисом дюрантными препаратами пенициллина за последние 15 лет по Луганской области не представляется возможным (во многих городах и районах области формы № 065/у на больных сифилисом за предшествующие годы были уничтожены согласно требованиям указанной инструкции).

### Результаты и обсуждение

Представленные в табл. 1 данные отражают незначительный удельный вес неудач в лечении первичного сифилиса дюрантными препаратами пенициллина. Развитие серорезистентности зарегистрировано немногим более чем у 1 % пролеченных больных, а позднего сифилиса после полноценного лечения — лишь в 1 случае.

Статистически достоверно доказано более частое развитие серорезистентности при лечении первичного сифилиса «Бициллином-5» по сравнению с другими дюрантными препаратами (по критерию  $\chi^2$ ,  $p < 0,01$ ).

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что после лечения вторичного свежего сифилиса удельный вес развития серорезистентности повысился практически до 3 %, а развитие поздних форм сифилиса регистрировалось в единичных случаях. Статистически достоверных различий в эффективности лечения применяемыми дюрантными препаратами не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Из представленных в табл. 3 данных видно, что в результате лечения вторичного рецидивного сифилиса удельный вес развития серорезистентности был на уровне 7 %, а появление поздних форм сифилиса после проведения адекватного лечения повысилось до 0,5 %. Статистически достоверно установлена меньшая частота развития серорезистентности при лечении вторичного рецидивного сифилиса «Бициллином-3» ( $p < 0,01$ ).

В результате лечения раннего скрытого сифилиса удельный вес развития серорезистентности достиг 11,1 %, а поздних форм сифилиса —

Таблица 1. Отдаленные результаты лечения больных первичным сифилисом дюрантными препаратами пенициллина

Название препарата	Количество пролеченных больных (n)	Клинико-серологическое излечение	Серорезистентность		Поздние формы сифилиса	
			абс.	%	абс.	%
«Бициллин-1»	—	—	—	—	—	—
«Бициллин-3»	521	520	1	0,2	—	—
«Бициллин-5»	1295	1261	34	2,6	—	—
«Ретарпен»	673	668	4	0,6	1	0,1
«Экстенциллин»	856	852	4	0,5	—	—
Прокаин пенициллин G	5	5	—	—	—	—
ВСЕГО	3350	3306	43	1,3	1	0,03

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения больных вторичным свежим сифилисом дюрантными препаратами пенициллина

Название препарата	Количество пролеченных больных (n)	Клинико-серологическое излечение	Серорезистентность		Поздние формы сифилиса	
			абс.	%	абс.	%
«Бициллин-1»	7	6	1	14,3	—	—
«Бициллин-3»	370	357	13	3,5	—	—
«Бициллин-5»	768	738	29	3,8	1	0,1
«Ретарпен»	370	362	7	1,9	1	0,3
«Экстенциллин»	552	543	9	1,6	—	—
Прокаин пенициллин G	3	3	—	—	—	—
ВСЕГО	2070	2009	59	2,9	2	0,1

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения больных вторичным рецидивным сифилисом дюрантными препаратами пенициллина

Название препарата	Количество пролеченных больных (n)	Клинико-серологическое излечение	Серорезистентность		Поздние формы сифилиса	
			абс.	%	абс.	%
«Бициллин-1»	10	8	2	20,0	—	—
«Бициллин-3»	867	837	30	3,5	—	—
«Бициллин-5»	2247	2068	168	7,5	11	0,5
«Ретарпен»	578	538	39	6,7	1	0,2
«Экстенциллин»	973	872	90	9,2	11	1,1
Прокаин пенициллин G	5	5	—	—	—	—
ВСЕГО	4680	4328	329	7,0	23	0,5

0,7 %. Достоверно установлена меньшая частота развития серорезистентности при лечении «Бициллином-3» ( $p < 0,01$ ), а также меньшая частота развития серорезистентности при лечении «Экстенциллином» по сравнению с «Бицилли-

ном-5» ( $p < 0,05$ ). Достоверно установлена более высокая частота развития серорезистентности при лечении прокаин пенициллином G по сравнению с «Бициллином-3», «Экстенциллином» и «Ретарпеном» ( $p < 0,05-0,01$ ).

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных ранним скрытым сифилисом дюрантными препаратами пенициллина

Название препарата	Количество пролеченных больных (n)	Клинико-серологическое излечение	Серорезистентность		Поздние формы сифилиса	
			абс.	%	абс.	%
«Бициллин-1»	—	—	—	—	—	—
«Бициллин-3»	762	716	45	5,9	1	0,1
«Бициллин-5»	2797	2414	346	12,7	27	1,0
«Ретарпен»	786	697	87	11,0	2	0,3
«Экстенциллин»	1048	938	104	9,9	6	0,6
Прокаин пенициллин G	42	32	9	21,4	1	2,4
ВСЕГО	5435	4797	601	11,1	37	0,7

Таблица 5. Отдаленные результаты лечения больных сифилисом прокаин пенициллином G

Нозологическая форма	Количество пролеченных больных	Клинико-серологическое излечение	Серорезистентность		Поздние формы		Без излечения	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сифилис первичный	5	5	—	—	—	—	—	—
Сифилис вторичный свежий	3	3	—	—	—	—	—	—
Сифилис вторичный рецидивный	5	5	—	—	—	—	—	—
Сифилис ранний скрытый	42	32	9	21,4	1	2,4	10	23,8
ВСЕГО	55	45	9	16,4	1	2,2	10	18,2

Сравнение частоты развития серорезистентности у больных сифилисом различных нозологических форм показало высокую статистическую достоверность различий во всех нозологических группах больных ( $p < 0,01$ ). Достоверно установлено более частое развитие поздних форм сифилиса при лечении дюрантными препаратами пенициллина больных вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом по сравнению с результатами больных первичным сифилисом и сифилисом вторичным свежим. Различий в частоте развития поздних форм сифилиса после лечения дюрантными препаратами пенициллина в группах больных первичным и вторичным свежим сифилисом, а также в группах вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса не было.

Мы посчитали необходимым отдельно показать клиническую эффективность прокаин пенициллина G в лечении больных сифилисом и представить ее в табл. 4.

Всего за период наблюдения лечение прошли 55 пациентов с первичным, вторичным свежим и рецидивным, однако преобладающее большин-

ство больных (76,4 %) имели ранний скрытый сифилис. Как следует из данных табл. 5, наиболее высокий процент (23,8 %) неэффективности (развитие серорезистентности и поздних форм) лечения сифилиса прокаин пенициллином G отмечен при раннем скрытом сифилисе, причем сроки инфицирования таких больных превышали 1 год, эти пациенты получали два курса лечения прокаин пенициллином G (3 млн ЕД 1 раз в сутки — 18 дней на курс). Ранее отмечено, что препарат средней дюрантности прокаин пенициллин G используют с начала XXI века. Но после непродолжительного пребывания на рынке медпрепаратов в нашей стране фирма-производитель с 2005 года не продлила его дальнейшую регистрацию в Украине. Скорее это было связано с его неэффективностью, так как по сути он является аналогом новокаиновой соли бензилпенициллина, которая как неэффективная с 1960-х годов вообще не использовалась.

Представленные в табл. 6 данные свидетельствуют о том, что через три и более года наблюдения после проведенного лечения 15 535 человек

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения больных дюрантными препаратами пенициллина с развитием поздних форм сифилиса

Нозологическая форма сифилиса	Нозологическая форма позднего сифилиса			
	Поздний скрытый	Нейросифилис	Всего	
			абс.	%
Сифилис первичный	-	1	1	1,3
Сифилис вторичный свежий	1	1	2	2,9
Сифилис вторичный рецидивный	18	5	23	7,5
Сифилис ранний скрытый	18	19	37	11,7
ВСЕГО	37	26	63	7,0

дюрантными препаратами пенициллина поздние формы сифилиса выявлены у 63 больных, причем сифилис поздний скрытый развился у 36 (57 %) пациентов, преимущественно в результате лечения вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса. Нейросифилис отмечен у 26 (41 %) пациентов, из них у 24 (38 %) нейросифилис диагностирован после проведения лечения раннего скрытого и вторичного рецидивного сифилиса.

**Выводы**

Таким образом, на основании результатов наблюдений и анализа представленных данных можно сделать следующие выводы:

1. Серологическая резистентность во всех группах больных, получивших лечение дюрантными препаратами пенициллина, развилась у 1032 пациентов, что составило 6,7 % из более чем 15,5 тысячи пролеченных.

2. Наиболее часто отсутствие эффективности после проведения терапии статистически достоверно регистрировалось в группах пациентов, получавших лечение прокаин пенициллином G, «Бициллином-1» и «Бициллином-5», при этом достоверных различий в степени эффективности лечения в группах больных, получавших лечение «Бициллином-1» и прокаин пенициллином G, не наблюдалось.

3. Применение для лечения сифилиса, особенно вторичного рецидивного и раннего скрытого, дюрантных препаратов пенициллина не всегда приводит к созданию оптимальной терапевтической концентрации антибиотика в спинномозговой жидкости, о чем свидетельствуют не единичные случаи развития впоследствии нейросифилиса у таких больных.

4. Наиболее эффективным дюрантным препаратом для лечения сифилиса является «Бициллин-3».

**Список литературы**

1. Аковбян В.А., Кубанова А.А., Топоровский Л.М. Бензатин-бензилпенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений // Вестн. дерматол.— 1998.— № 4.— С. 61—64.
2. Аствацатуров К.Р. Ошибки в диагностике сифилиса.— М., 1952.— 192 с.
3. Бабаянц Р.С., Зудин Б.И. Современные особенности клиники и течения сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 1981.— № 6.— 18—21.
4. Борисеко К.К., Лосева О.К., Чиханатова А.Г. и др. Терапевтическая эффективность бициллина-1 при лечении больных ранними формами сифилиса // Вест. дерматол. и венерол.— 1998.— № 1.— С. 58—60.
5. Борисенко К.К., Цераиди Н.Ф. Иммунология сифилиса: обзор литературы // Мед. реф. журн.— 1987.— № 7.— С. 26—30.
6. Бухарович М.Н., Самохин А.И. Профилактика сифилиса внутренних органов и нервной системы (методические указания).— Донецк, 1992.
7. Вислобоков А.В. Факторы, способствующие возникновению серорезистентности // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2005.— № 4.— С. 20—23.
8. Дунаева Г.А. Современные особенности ранних измене-

- ний нервной системы у больных заразными формами сифилиса: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1979.
9. Каложная Л.Д., Камнева И.Н. Случай серологической резистентности после лечения сифилиса // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 4 (22).— С. 25—28.
10. Камнева И.Н. Применение комбинированных препаратов пенициллина при неудачах в лечении сифилиса // Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей: Сборник науч. работ.— Луганск, 2004.— С. 104—108.
11. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Китаева Н.В. и др. Достижения и перспективы изучения *Treponema Pallidum* // Вестн. дерматол.— 2006.— № 5.— 2006.— С. 34—37.
12. Ломоносов К.М. Иммунорегуляторные нарушения как причина серорезистентности и замедленной негитивации серологических реакций при сифилисе (клинико-иммунологические аспекты): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2000.— 47 с.
13. Лосева О.К., Доля О.В., Чиханатова А.Г., Дмитриева Г.А. Отдаленные результаты лечения экстенциллином больных ранними формами сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 3.— С. 70—73.
14. Мавров Г.И., Безрученко А.А. Новые методы лечения пациентов с серорезистентным сифилисом, разработанные на основе изучения эпидемиологических и патологических особенностей заболевания // Дерматол. и венерол.— 2003.— № 3 (21).— С. 20—25.

15. Мавров И.И. Половые болезни. Руководство для врачей, интернов и студентов.— 5-е изд., перераб. и доп.— Х.: Факт, 2005.— 760 с.
16. Машкиллейсон А.Л., Кутин С.А., Кузнецов В.В. Место экстенциллина в лечении сифилиса // Экстенциллин в лечении сифилиса: Дискуссия за круглым столом.— М., 1994.— С. 14—17.
17. Милич М.В. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— 158 с.
18. Нестеренко В.Г., Аковбян В.А., Петренко Л.А. и др. Серорезистентность после лечения сифилиса: диуртантные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2005.— № 4.— С. 12—16.
19. Овчинников Н.М., Делекторский В.В., Гладкова Н.С. Свойства бледной трепонемы проникать в нервные волокна при заразных формах сифилиса / Тез. докл. съезда дерматовенерологов УССР.— Харьков, 1980.— С. 41.
20. Потекаев Н.С. Экстенциллин в лечении сифилиса: Дискуссия за круглым столом.— М., 1994.— С. 21—22.
21. Припуло О.А., Чиннов Г.П., Кравченко Н.В. Модифицирующее влияние полового диморфизма на проявление серорезистентного сифилиса // Укр. журн. дерматол., венерол. і косметол.— 2010.— № 2 (37)— С. 109—112.
22. Радионов В.Г., Семиряд Ю.В., Радионов Д.В. Актуальные вопросы рациональной иммунокоррекции у больных серорезистентным сифилисом // Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей: Сборник науч. работ.— Луганск, 2004.— С. 121—125.
23. Самцов А.В., Гладыко В.В., Шахмейстер И.Я., Сухарев А.В. Ретарпен и экстенциллин в лечении сифилиса // Журн. дерматовенерол. и косметол.— 1997.— № 1.— С. 60—64.
24. Самцов А.В., Теличко И.Н., Иванов А.М. и др. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей / Под ред. А.В. Самцова.— СПб: СпецЛит, 2006.— 128 с.
25. Свирід С.Г., Симоненко В.Є., Вайс В.В. Патогенетичні аспекти сифілісу // Укр. журн. дерматол., венерол. і косметол.— 2010.— № 1 (36)— С. 101—106.
26. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Аковбян В.А. и др. Лечение и профилактика сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1.— С. 62—67.
27. Степаненко В.І., Чекман І.С., Коляденко В.Г., Глухенький Б.Т. та ін. Нанотехнології, наномедицина. Нові терапевтичні горизонти застосування нановісмуту в комплексному лікуванні пізніх форм сифілітичної інфекції // Укр. журн. дерматол., венерол. і косметол.— 2010.— № 1.— С. 109—118.
28. Фриго Н.В. О поездке в Центр по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США) // Вестн. дерматол.— 2006.— № 5.— 2006.— С. 99—104.
29. Фришман М.П., Щепковская Е.В., Брайловский А.Я. Особенности современной клиники сифилиса нервной системы: Методическое письмо.— Х., 1958.
30. Чеботарев В.В., Чеботарева И.В., Павлик Л.В. Серорезистентность: «Явление» при сифилисе // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2006.— № 2.— С. 30—33.
31. Чимитова И.А. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефтриаксона в лечении больных: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2000.

В.Г. Радіонов<sup>1,2</sup>, О.В. Шатілов<sup>1,2</sup>, Д.В. Радіонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Луганський державний медичний університет»

<sup>2</sup> Луганський обласний шкірно-венерологічний диспансер

## Оцінка ефективності лікування хворих на сифіліс діуртантними препаратами пеніциліну

Проведено аналіз лікування діуртантними препаратами пеніциліну 15 535 пацієнтів з ранніми формами сифілісу в Луганській області за період 1995—2008 рр. Серологічна резистентність у всіх групах хворих, які отримували повноцінне лікування, розвинулася в 1032 випадках, що становить 6,7 %. Пізні форми сифілісу виявлено у 63 пацієнтів, з них сифіліс пізній прихований розвинувся у 36 (57 %), переважно в результаті лікування вторинного рецидивного та раннього прихованого сифілісу. Нейросифіліс зареєстровано у 26 (41 %) хворих. З них у 24 (38 %) нейросифіліс діагностовано після проведення лікування раннього прихованого та вторинного рецидивного сифілісу.

**Ключові слова:** сифіліс, лікування, діуртантні препарати пеніциліну, сіркорецизістентність.

V.G. Radionov<sup>1,2</sup>, A.V. Shatilov<sup>1,2</sup>, D.V. Radionov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> SI «Lugansk State Medical University»

<sup>2</sup> Luhansk Regional Dermatovenerologic Dispensary

## The evaluation of effectiveness of treating syphilitic patients with penicillin of prolonged action

The analysis was conducted of treating 15535 patients having early forms of syphilis with penicillin of prolonged action in Luhansk region during 1995—2008. Serological resistance in all groups of patients receiving full treatment developed in 1,032 patients (6.7 %). Late forms of syphilis were found in 63 patients. Among them late syphilis latent developed in 36 (57 %) patients mainly as a result of treatment of recurrent secondary and early latent syphilis. Neurosyphilis was registered in 26 (41 %) patients. 24 (38 %) of them had neurosyphilis after treatment of early latent and secondary recurrent syphilis.

**Key words:** syphilis, treatment, penicillin of prolonged action, serological resistance.

### Дані про авторів:

**Радіонов Володимир Григорович**, д. мед. н., проф. Луганського державного медичного університету 91047, м. Луганськ, вул. Краснодонська, 14

**Шатілов Олексій Володимирович**, к. мед. н., Луганський обласний шкірно-венерологічний диспансер

**Радіонов Денис Володимирович**, асист. кафедри дерматовенерології Луганського державного медичного університету

А.А. Наліжитий

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

## Корекція порушень показників ендотеліальної дисфункції у хворих на нейродерміт у процесі комплексного лікування

Для нейродерміту характерний розвиток ендотеліальної дисфункції та зниження вмісту оксиду азоту (NO) у сироватці крові, що сприяє прогресуванню запальних явищ. Важливими регуляторами синтезу NO є похідні L-аргініну — асиметричний диметиларгінін (АДМА) та симетричний диметиларгінін (СДМА). АДМА незворотно інгібує ендотеліальну синтазу оксиду азоту, а СДМА регулює трансмембранний транспорт субстрату синтезу оксиду азоту — L-аргініну.

**Матеріали та методи.** Нами було проведено клініко-лабораторне обстеження 95 хворих на нейродерміт (63 чоловіки та 32 жінки). Як маркери стану системи оксиду азоту визначали показники NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, АДМА та СДМА.

**Результати та обговорення.** Виявлено зниження вмісту загального NO у сироватці крові хворих у 2,9 разу, NO<sub>2</sub> — у 2,2 разу, NO<sub>3</sub> — у 2 рази порівняно з контролем. Спостерігалось збільшення вмісту АДМА та СДМА у сироватці крові хворих дослідної групи у 1,5 разу порівняно з контролем. З метою корекції виявлених порушень було розроблено комплексний метод лікування з додаванням препарату — донора L-аргініну, що дало змогу збільшити синтез NO та зменшити вміст похідних диметиларгініну.

**Висновки.** У хворих на нейродерміт виявлено явища ендотеліальної дисфункції, маркерами якої є NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub>. АДМА та СДМА можуть застосовуватись як додаткові діагностичні критерії ендотеліальної дисфункції та метаболічних порушень. Додавання до лікування препаратів — донорів L-аргініну дає змогу успішно коригувати порушення системи синтезу оксиду азоту у хворих на нейродерміт.

### Ключові слова

Нейродерміт, азоту оксид, синтаза азоту оксиду, ендотеліальна дисфункція, АДМА, СДМА, L-аргінін.

Нейродерміт — хронічне рецидивне мультифакторіальне захворювання, що успадковується за полігенним доміантним типом, розвивається в результаті складної взаємодії різних спадкових та численних чинників зовнішнього середовища з поліморфною клінічною картиною та характерними віковими особливостями. Хронічний рецидивний перебіг і значний вплив на якість життя хворих зумовлює велике соціально-економічне значення цього захворювання.

Незважаючи на значні зусилля дослідників, на сьогодні єдиної патогенетично обґрунтованої концепції нейродерміту не розроблено. Механізми, що беруть участь у розвитку патологічного процесу при нейродерміті, різноманітні. Протягом усього періоду дослідження цього захворювання науковці звертають увагу на значну роль у його патогенезі порушень функції вищих

відділів центральної нервової та вегетативної нервової систем, що забезпечують нормальне функціонування шкіри. Підвищена збудливість вегетативної нервової системи призводить до розвитку вегетосудинної дистонії у вигляді білого дермографізму, термоасиметрії та зменшення потовиділення. Характерні сухість та блідість шкіри, гіпергідроз долонь, частий акроціаноз. Порушення судинної регуляції призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), для якої характерні вазоконстрикція артерій та прекапілярів, посилення звивистості венул, зменшення локального кровотоку, ішемія, гіперагрегація еритроцитів у мікроциркуляторному руслі, схильність до гіперкоагуляції [6, 8]. Локальні судинні порушення в ділянках ураження призводять до підвищення судинної проникності, набряку, інтенсифікації процесів перекисного окис-

нення ліпідів (ПОЛ), посилення оксидативного стресу [12]. У хворих на нейродерміт інтенсифікація процесів ПОЛ зумовлена зниженою активністю антиоксидантних систем [11], що призводить до збільшення кількості вазоактивних продуктів, які сприяють подальшому прогресуванню ЕД і, як наслідок, ускладненню перебігу дерматозу. На тлі хронічної тканинної гіпоксії посилення процесів ПОЛ з накопиченням первинних і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення призводить до руйнування клітинних мембран, порушення їхнього функціонування та перебігу всіх видів обмінних процесів, зокрема і тканинного дихання.

В умовах ЕД порушення співвідношення антиоксидантної та оксидантної систем у хворих на нейродерміт призводить до збільшення концентрації супероксиданіону ( $O_2^-$ ), який активно взаємодіє з молекулою азоту оксиду (NO), внаслідок чого відбувається поступове виснаження ендogenous вазодилатувального фактора та збільшується утворення радикала пероксинітриду ( $OONO^-$ ). Пероксинітрид є доволі агресивною молекулою, яка бере участь у пошкодженні клітинних мембран та перекисному окисненні ліпідів [2, 11]. Це сприяє прогресуванню ЕД з посиленням запальних явищ у вогнищі ураження та формуванням хибного кола. Оксид азоту, маючи властивості потужного ендogenous вазодилатора, бере участь у регулюванні мікроциркуляції, системного і легеневого судинного опору та процесах коагуляції крові, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки. NO функціонує в центральній та вегетативній нервових системах, регулюючи діяльність органів дихання, травлення та сечостатевої системи [15, 16].

Синтез азоту оксиду відбувається з гуанідинового атома азоту L-аргініну синтазою оксиду азоту шляхом приєднання молекулярного кисню до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініну. Синтаза азоту оксиду існує в трьох ізоформах — синтаза I, II, III. За своїм походженням та фізіологічними властивостями виділяють синтазу конститутивну (cNOS), що поділяється на нейрональну (I тип, nNOS) і ендотеліальну (III тип, eNOS), та індукцибельну (iNOS) — II тип. У судинному ендотелії, нервовій тканині та тромбоцитах переважає cNOS [20]. nNOS і eNOS є конститутивними мембранозв'язаними ферментами, що розташовані на всій поверхні плазматичної мембрани клітини та експресуються постійно.

Механізм реалізації біохімічного впливу азоту оксиду полягає в короткочасному підвищенні вихідного синтезу азоту cNOS I та III типів у відповідь на стимуляцію судинного ендотелію аце-

тилхоліном, брадикініном, аденіловими нуклеотидами. Стимулювальна дія цих нейротрансмітерів призводить до активації кальмодулінзалежної ендотеліальної синтази NO з короткочасним виділенням незначної його кількості [7]. При низьких фізіологічних концентраціях NO за рахунок сповільнення фосфорилування та переміщення факторів транскрипції NF- $\kappa$ B в ядро клітини супресує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів IL-1, IL-12 — індукторів Th-1-відповіді — та посилює диференціювання за Th-1-типом. За рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і активації калієвих каналів NO реалізовує протизапальні ефекти, викликає вазодилатацію, інгібує експресію молекул адгезії, посилює експресію P-селектину, сприяючи ролінгу лейкоцитів, безпосередньо пригнічує IgE-опосередковану секрецію гістаміну, інгібує циклоксигеназу-2 та активує циклоксигеназу-1 [14]. NO чинить потужну антиоксидантну дію, інгібуючи NADPH-оксидазу. Крім того, володіє антиапоптичною активністю за рахунок нітрозювання внутрішньоклітинних цистеїнових протеаз та інших проапоптичних білків і активації синтезу цитопротекторних білків теплового шоку [1, 9, 10]. Вважається, що в умовах хронічного запалення активність cNOS та eNOS може бути підвищеною, а біологічна дія зменшеною, що зумовлено інактивацією NO супероксиданіоном [3].

Кальційнезалежна індукцибельна iNOS переважає в макрофагах, але виявляється також у лімфоцитах, активованих нейтрофілах, ендотеліоцитах, кардіоміоцитах та міоцитах судинної стінки, хондроцитах, синовіальних фібробластах і гепатоцитах [20]. У фізіологічних умовах клітини не містять iNOS та не продукують NO. Активність цього ферменту виявляють у процесі протипухлинної та антибактеріальної дії макрофагів, з ним пов'язують антимікробний ефект нейтрофілів, що підтверджено експериментально [14].

У хворих на нейродерміт в умовах оксидантного стресу індукується ген iNOS під впливом  $\gamma$ -інтерферону, IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , епідермального фактора росту (EGF), інфекційних агентів та ендотоксинів. Це призводить до тривалої стимуляції iNOS та потужного синтезу NO і, як наслідок, до вираженої вазодилатації, посилення судинної проникності, набряку та розвитку запальної реакції [19]. Механізм дії синтезованого iNOS азоту оксиду відмінний від eNOS-синтезованого та не пов'язаний з активацією цГМФ. Внаслідок відсутності автоінгібувальної послідовності у структурі iNOS синтез NO сягає більше ніж 1000-разового зростання та чинить цитотоксичну дію шляхом синтезу пе-

Таблиця. Динаміка показників системи обміну азоту у хворих на нейродерміт у процесі лікування

Показник	NO загальний, мг/мл	NO <sub>2</sub> , мг/мл	NO <sub>3</sub> , мг/мл	АДМА, ммоль/л	СДМА, ммоль/л
Дослідна група (n = 95) до лікування	1,158 ± 0,01*	0,163 ± 0,01*	0,99 ± 0,01*	0,527 ± 0,02*	0,625 ± 0,02*
Дослідна група (n = 95) після лікування	1,985 ± 0,02*	0,357 ± 0,01*	1,627 ± 0,02*	0,357 ± 0,01*	0,437 ± 0,01*
Контроль (n = 34)	2,369 ± 0,06*	0,365 ± 0,01*	2,005 ± 0,05*	0,345 ± 0,01*	0,407 ± 0,01*

Примітка. \* Достовірність відмінності досліджуваних показників становила  $p < 0,001$ . У зв'язку з ненормальним розподілом даних у вибірках для обрахунку статистичної вірогідності використано непараметричний критерій Манна—Уїтні. Всі порівнювані показники вірогідно відмінні один від одного.

роксинітриду (ONOO<sup>-</sup>) при взаємодії молекули NO з молекулою O<sub>2</sub> [11]. Роль молекули ONOO<sup>-</sup> у метаболізмі неоднозначна. З одного боку, пероксинітрид діє як високореактивний окисник з вираженою цитотоксичною дією завдяки здатності окиснювати ліпіди та білки клітинних мембран, з іншого — він пригнічує ріст бактерій, грибів, припиняє реплікацію вірусів та, за деякими даними, запобігає проникненню окремих вірусів у клітину.

Надмірний синтез NO індукованою iNOS посилює явища апоптозу [14]. Внаслідок чого нарастають явища пероксидації, збільшується активність прооксидантних та пригнічується активність антиоксидантних ферментів, утворюються гідропероксиди ліпідів, посилюються явища ЕД. Під впливом iNOS-синтезованого NO спостерігається пригнічення синтезу  $\gamma$ -інтерферону та IL-2 Th-1, без зміни синтезу IL-4 Th-2, що призводить до посилення запальних явищ [1]. Експресія iNOS гальмується кортикостероїдами, білком р53, тепловим шоком та самою молекулою NO [15].

Однією з важливих характеристик функціонування системи NO є рівень етильованих похідних L-аргініну — монOMETИЛАРГІНІНУ (ММА), асиметричного диметиларгініну (АДМА) та симетричного диметиларгініну (СДМА). АДМА є доволі сильним ендogenous регулятором синтезу NO, що незворотно інгібує eNOS [17]. За останніми експериментальними даними, СДМА регулює трансмембранний транспорт аргініну [4]. Встановлено кореляційний зв'язок між підвищенням рівнем АДМА та розвитком ЕД при різноманітних патологічних станах. Доведено значне підвищення рівня АДМА у крові хворих з різноманітною соматичною патологією, що супроводжується зворотним кореляційним зв'язком із вмістом L-аргініну, NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub> [13, 18]. У багатьох дослідженнях при запальних процесах різних органів виявлено цитопротекторні властивості L-аргініну. NO, синтезований від екзогенних донаторів, діє таким же чином, як і

ендогенний. Завдяки здатності гладком'язових клітин утилізувати його реалізується механізм ендотелійнезалежної вазодилатації.

Питання зміни показників системи NO та їхньої ролі у патогенезі нейродерміту на сьогодні лишаються невисвітленими. Також у літературі не вдалося знайти дані про роль АДМА та СДМА у перебігу нейродерміту. Виражені зміни в роботі системи ПОЛ/АОС у поєднанні з ЕД спонукали нас до подальших досліджень у цьому напрямі.

### Матеріали та методи

У клініко-лабораторне дослідження увійшли 95 хворих на нейродерміт (63 чоловіки та 32 жінки) віком від 16 до 72 років, середній вік — (29,7 ± 5,4) року. В групі чоловіків середній вік становив (25,2 ± 11,9) року, а в групі жінок — (38,6 ± 17,7) року. У 53 пацієнтів діагностовано обмежений нейродерміт, у 42 — дифузний. Більшість обстежених були мешканцями міста — 61 хворий. Як маркери стану системи азоту оксиду визначали показники NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, АДМА та СДМА.

Вміст нітратів і нітритів як кінцеві стабільні продукти обміну NO дізнавалися після осаджування білків сироватки крові за методикою L.C. Green у модифікації П.П. Голікова та співавт. [5] з використанням реактиву Гріса. Абсорбцію розчину визначали спектрофотометрично.

Для визначення АДМА та СДМА застосовано діагностичні набори компанії Immundiagnostik (Німеччина).

### Результати та обговорення

Дослідження виявили відхилення в системі NO пацієнтів (таблиця). Так, вміст загального NO у сироватці крові становив (1,158 ± 0,01) мг/мл, що в 2,9 разу менше, ніж у групі контролю ((2,369 ± 0,06) мг/мл). Показник NO<sub>2</sub> у сироватці крові ((0,163 ± 0,01) мг/л) був меншим, ніж у групі контролю у 2,2 разу ((0,365 ± 0,01) мг/л), а

вміст  $\text{NO}_3$  ( $(0,99 \pm 0,01)$  мг/л) — у 2 рази меншим за дані групи контролю ( $2,005 \pm 0,05$  мг/л). Концентрація АДМА у сироватці крові хворих дослідної групи становила ( $0,527 \pm 0,02$ ) ммоль/л, що в 1,5 разу більше, ніж у групі контролю ( $(0,345 \pm 0,01)$  ммоль/л). СДМА в сироватці крові дослідної групи визначався на рівні ( $0,625 \pm 0,02$ ) ммоль/л, що в 1,5 разу більше за значення групи контролю ( $(0,407 \pm 0,01)$  ммоль/л).

Значне зниження метаболітів NO у сироватці крові хворих свідчить про виражену ЕД, що створює сприятливі умови для прогресування метаболічних порушень та формування хронічного характеру перебігу нейродерміту. Суттєві порушення вмісту нітритів та нітратів у пацієнтів поєднуються зі значними змінами концентрації СДМА та АДМА. Очевидно, що здатність АДМА незворотно блокувати синтез NO та властивість СДМА перешкоджати трансмембранному транспорту аргініну відіграють неабияку роль у величині кінцевої концентрації  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_3$ , що дає підстави розглядати їх як доволі інформативні діагностичні критерії ЕД та метаболічних порушень у хворих на нейродерміт.

З метою корекції виявлених порушень було застосовано комплексний метод лікування з додаванням до базової терапії, що проводилась згідно з наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання», «Декаметіву» — по 1 драже 2 рази на добу, фолієвої кислоти — по 1 табл. 2 рази на добу під час їди, L-аргініну (препарат «Тивортин» — по 5 мл 4 рази на добу під час їди. Паралельно з лікуванням пацієнти вживали мінеральну хлоридну натрієву воду «Бронничанка» — по 200 мл за 30 хвилин до їди тричі на добу. Місцево на ділянках ураження проводили сеанси лазеротерапії за допомогою терапевтичної лазерної установки «Мустанг-2000» з довжиною хвилі 0,53 мкм потужністю 25 Вт протягом 1хв 1 раз на добу. Курс терапії становив 14–21 день. Місцеве ліку-

вання включало анілінові барвники та топічний кортикостероїдний крем «Стерокорт» 1 раз на добу. Як зволожувальний засіб застосовували крем «Локобейз-Ріпеа» 1 раз на добу.

Після проведеного лікування покращилося загальне самопочуття, зменшився свербіж та інтенсивність гіперемії ділянок ураження (в середньому на 3–5-й день). В основному на 7–10-й день повністю зник свербіж. Папульозна висипка починала зменшуватися на 4–7-й день та повністю зникала до 14-го дня терапії. У процесі лікування від 10–14-го дня зменшувалася ліхеніфікація в ділянках ураження, яка найчастіше зберігалася до закінчення стаціонарного лікування.

Після проведеного лікування спостерігалось збільшення синтезу загального NO до ( $1,985 \pm 0,02$ ) мг/мл, що в 1,7 разу більше, ніж до лікування ( $(1,158 \pm 0,01)$  мг/мл),  $\text{NO}_2$  — до ( $0,357 \pm 0,01$ ) мг/л, що в 2,2 разу більше початкового ( $(0,163 \pm 0,01)$  мг/л),  $\text{NO}_3$  — до ( $1,627 \pm 0,02$ ) мг/л, що в 1,6 разу більше, ніж до лікування ( $(0,99 \pm 0,01)$  мг/л). Також знижувалася концентрація похідних диметиларгініну. Так, вміст АДМА зменшився до ( $0,357 \pm 0,01$ ) ммоль/л, що в 1,5 разу нижче, ніж до лікування ( $(0,527 \pm 0,02)$  ммоль/л), а СДМА — до ( $0,437 \pm 0,01$ ) ммоль/л, що в 1,4 разу менше за концентрацію до лікування ( $(0,625 \pm 0,02)$  ммоль/л).

## Висновки

У хворих на нейродерміт спостерігаються явища ендотеліальної дисфункції, маркерами якої є кінцеві метаболіти азоту оксиду  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_3$ .

Виявлені зміни концентрації АДМА та СДМА у сироватці крові хворих на нейродерміт дають підстави використовувати їх як додаткові діагностичні критерії ендотеліальної дисфункції та метаболічних порушень.

Додавання до схеми лікування препаратів — донорів L-аргініну дає можливість успішно коригувати виявлені порушення системи синтезу оксиду азоту у хворих на нейродерміт.

## Список літератури

1. Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта // Здоровье ребенка.— 2009.— № 1 (16).— С. 130–137.
2. Близнацова Г.Н. Пероксидное окисление, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени: автореф. дис. ...канд. биол. наук.— Воронеж, 2004.— 25 с.
3. Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Мороз Т.С. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей // Здоровье ребенка.— 2007.— № 2 (5).— С. 32–37.
4. Гилинский М.А., Айзман Р.И., Корощенко Г.А. та ін. Метиларгинины у крыс в глицериновой модели острой почечной недостаточности // Бюллетень СО РАМН.— 2010.— Т. 30, № 4.— С. 82–86.
5. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Бюл. eksper. биол. мед.— 2000.— № 7.— С. 6–9.
6. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Сопсильум medicum Ukraina.— 2008.— № 11.— С. 38–40.
7. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

- проблемы цитопротекции // Трудный пациент.— 2006.— № 3.— С. 23—29.
8. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журн. АМН України.— 2008.— № 14 (1).— С. 51—62.
  9. Зинчук В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в формировании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма при перегревании и пирогеналовой лихорадке: автореф. дис. ...докт. мед. наук.— Минск, 1990.— 43 с.
  10. Зинчук В.В., Борисюк Л.В. Эндотелий-зависимые механизмы формирования кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе // Дисфункция эндотелия.— Витебск: Витеб. гос. мед. ун-т, 2000.— С. 9—72.
  11. Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. и др. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы [электронный ресурс] // Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении».— 2010.— № 4 (10).— С. 35.— Режим доступа к журналу: <http://www.sys-int.ru>.
  12. Налижитий А.А., Бондар С.А., Гармаш Л.Л. та ін. Корекція метаболічних порушень у хворих на нейродерміт методом комплексної терапії // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О.Торсуєва.— 2012.— № 1—2.— С. 64—69.
  13. Одинец Ю.В., Кононенко Е.В. Значение определения асимметричного диметиларгинина при хроническом заболевании почек у детей // Клінічна педіатрія.— 2011.— № 1 (22).— С. 62—65.
  14. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник // Соросовский образовательный журнал.— 2000.— № 12.— С. 27—34.
  15. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Журн. АМН України.— 2004.— № 10 (1).— С. 340—352.
  16. Bellefontaine N., Hanchate N.K., Parkash J. et al. Nitric oxide as key mediator of neuron-to-neuron and endothelial-to-glia communication involved in the neuroendocrine control of free production // Neuroendocrinology.— 2011.— Vol. 93.— P. 74—89.
  17. Boger R.N., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia // Circulation.— 1998.— Vol. 98.— P. 1842—1847.
  18. Holden D., Fickling S., Whitley G., Nussey S. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1998.— Vol. 178.— P. 551—556.
  19. Kausler K., Cunha V., Fitch R. Role of endogenous nitric oxide production of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Am. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol.— 2003.— Vol. 278.— P. 1679—1685.
  20. Kazuhiro S., Michel T. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase // TCM.— 1997.— № 7 (1).— С. 28—37.

А.А. Налижитый

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова*

## Коррекция нарушений показателей эндотелиальной дисфункции у больных нейродермитом в процессе комплексного лечения

Для нейродермита характерно развитие эндотелиальной дисфункции и снижение содержания оксида азота (NO) в сыворотке крови, что способствует прогрессированию воспалительных явлений. Важными регуляторами синтеза NO являются производные L-аргинина — асимметричный диметиларгинин (АДМА) и симметричный диметиларгинин (СДМА). АДМА безвозвратно ингибирует эндотелиальную синтазу оксида азота, а СДМА регулирует трансмембранный транспорт субстрата синтеза оксида азота — L-аргинина.

**Материалы и методы.** Нами проведено клинико-лабораторное обследование 95 больных нейродермитом (63 мужчин и 32 женщины). В качестве маркеров состояния системы оксида азота определяли показатели NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, АДМА и СДМА.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено снижение содержания общего NO в сыворотке крови больных в 2,9 раза, NO<sub>2</sub> в 2,2 раза, NO<sub>3</sub> — в 2 раза, сравнительно с контролем. Наблюдалось увеличение содержания АДМА и СДМА в сыворотке крови больных опытной группой в 1,5 раза, сравнительно с контролем. С целью коррекции выявленных нарушений был разработан комплексный метод лечения с добавлением препарата — донора L-аргинина, что позволило увеличить синтез NO и уменьшить содержание производных диметиларгинина.

**Выводы.** У больных нейродермитом выявлена эндотелиальная дисфункция, маркерами которой являются NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>. АДМА и СДМА могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений. Добавление к лечению препаратов — доноров L-аргинина позволяет успешно коррегировать нарушения системы синтеза оксида азота у больных нейродермитом.

**Ключевые слова:** нейродермит, азота оксид, синтаза азота оксида, эндотелиальная дисфункция, АДМА, СДМА, L-аргинин.

A.A. Nalzhitiy

*Pyrogov Memorial Vinnytsia National Medical University*

## Correction of endothelial dysfunction indices in patients with neurodermatitis in the process of complex treatment

Neurodermatitis is characterized by the development of endothelial dysfunction and reduction of nitric oxide (NO) in blood serum, which promotes the progression of inflammation. Important regulators of NO synthesis are derivatives of L-arginine – asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). ADMA irreversibly inhibits the endothelial synthase of nitric oxide, and SDMA regulates transmembrane transport of substrate of nitric oxide synthesis – L-arginine.

**Materials and methods.** We have conducted clinical and laboratory examination of 95 patients with neurodermatitis (63 men and 32 women). We measured the values of NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, ADMA and SDMA as markers of nitric oxide system status.

**Results and discussion.** We found a reduction of total NO in the serum of patients by 2.9 times, NO<sub>2</sub> – by 2.2 times, NO<sub>3</sub> – by 2 times compared with the control. There was an increase of ADMA and SDMA in the serum of patients of the experimental group by 1.5 times, compared with the control. In order to correct the revealed disorders we developed a complex treatment mode with addition of the drug-donor of L-arginine, which allowed to increase NO synthesis and reduce the content of dimethylarginin derivatives.

**Conclusions.** In patients with neurodermatitis, we revealed the phenomenon of endothelial dysfunction, the markers of which are NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>. ADMA and SDMA can be used as additional diagnostic criteria of endothelial dysfunction and metabolic disorders. Addition to the treatment of drugs-donors of L-arginine can successfully correct the disorders of system of nitric oxide synthesis in patients with neurodermatitis.

**Key words:** neurodermatitis, nitric oxide, nitric oxide synthase, endothelial dysfunction, ADMA, SDMA, L-arginine.

---

### Дані про автора:

**Наліжитий Андрій Андрійович**, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова  
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. E-mail: andrunn@mail.ru

В.А. Бабанин

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»,  
Симферополь

# Макрофагальная активность — маркер эффективности лечения больных псориазом узкополосным ультрафиолетом В 311 нм

**Цель работы** — изучить влияние NB-UVB на уровень макрофагальной активности в коже больных бляшечным псориазом.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 96 больных псориазом. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа сравнения — 27 пациентов, получавших только стандартное лечение, и основная группа — 69 пациентов, получавших NB-UVB-терапию. NB-UVB-процедуры назначались 3 раза в неделю с применением протокола, который предполагает использование определения минимальной эритемной дозы. На 21 сут в процессе лечения больные основной группы были разделены на 4 подгруппы в зависимости от индекса регресса (ИР) PASI и применения субэритемной и эритемной стратегии лечения. Уровень макрофагальной активности в биоптатах кожи исследовали с помощью иммуногистохимического метода на 1, 21 день и 12 нед.

**Результаты и обсуждение.** При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи больных псориазом на 1 сут исследования общий пул CD68-положительных макрофагов составил в среднем  $87,42 \pm 1,33$  в основной группе больных и  $89,04 \pm 1,40$  в группе сравнения, в контрольной —  $11,60 \pm 0,52$  соответственно ( $p < 0,01$ ). При иммуногистохимическом исследовании гранулярной цитоплазматической экспрессии CD68 выделено 2 типа клеток макрофагальной генерации: с низкой и высокой функциональной активностью. На 21-е сутки обнаружено абсолютное снижение экспрессии CD68. В зависимости от ИР PASI выделены критерии макрофагальной активности:  $38,27 \pm 0,86$  макрофагов при ИР PASI  $> 50\%$  и  $47,25 \pm 1,68$  макрофагов при ИР PASI  $< 50\%$ , достоверно отличающиеся между собой, от контрольной группы и группы сравнения ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения преобладали макрофаги с низкой функциональной активностью, в основной группе — с высокой функциональной активностью. Через 12 нед исследования количество макрофагов практически соответствовало данным группы контроля, особенно в подгруппах с применением эритемной стратегии.

**Выводы.** NB-UVB-терапия приводит к снижению уровня экспрессии CD68 — маркера макрофагов, большей частью которых являются функционально-активные клетки, что свидетельствует об адекватности иммунного ответа и снижении воспалительной реакции на 21-е сутки исследования. Через 12 нед наблюдается восстановление морфологической структуры кожи и макрофагального баланса, особенно в подгруппах с применением эритемной стратегии лечения.

## Ключевые слова

Псориаз, макрофаги, иммуногистохимия, терапия узкополосным ультрафиолетом В 311 нм.

Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения псориаза имеет важное медико-социальное значение в связи со значительной распространенностью, системным характером клинических проявлений и увеличением количества тяжелых форм заболевания в последнее десятилетие, являющихся причинами снижения качества жизни и утраты трудоспособности больных [1, 3, 9].

В многочисленных исследованиях показана ведущая роль в патогенезе псориаза генетически

детерминированного нарушения главной функции кожи — кератинизации, обусловленная изменением динамического равновесия структурных процессов в эпидермисе — пролиферации, дифференцировки и программируемой клеточной гибели кератиноцитов, сопряженного с воспалительной реакцией в дерме [1, 3, 8, 9, 12].

В последние годы большое внимание уделяется иммунологической концепции развития псориаза [3, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 22, 23]. Выявлены нарушения иммунной регуляции кожи, которые

способствуют активации кератиноцитов, лимфоцитов, макрофагов и резидентных клеток дермы, что приводит к выработке ими медиаторов иммунного ответа и воспаления, усиливающих пролиферацию неполноценных кератиноцитов и стимулирующих развитие характерных для псориаза воспалительных изменений в коже [2, 4, 12, 15, 23]. Поэтому сегодня псориаз рассматривается как хроническое мультифакторное заболевание с преимущественным поражением кожи, имеющее аутоиммунный компонент и развивающееся вследствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, вызывающей воспалительный процесс с Th-1-цитокиновым профилем, содержащим гамма-интерферон в цитоплазме, который стимулирует миграцию макрофагов в очаг воспаления [4, 6, 7, 14, 15, 19–21].

В связи с этим представляется интересным исследование экспрессии молекулы CD68, описанной как маркер моноцитов/макрофагов, и представляющей собой гомолог мышшиного макросиалина, члена семейства LAMP (лизосомально-ассоциированных мембранных протеинов). Его экспрессия локализована преимущественно в мембране поздних эндосом [6, 14]. Считается, что наличие у данного маркера ферментной активности препятствует повреждению мембран лизосомальными энзимами вследствие их деградации [17]. Кроме того, показано, что эта молекула процессирует антиген путем постепенного ферментного расщепления фагоцитируемых клеткой объектов. После процессинга макрофаги презентуют антиген Т-лимфоцитам. Если при этом состоятся все необходимые и достаточные корцепторные взаимодействия с антигенпрезентирующей клеткой, то Т-лимфоцит получит активационный сигнал, и с этого момента начнется собственно иммунный ответ — лимфоцитарный, наблюдающийся при псориазе [15, 14, 21].

Перспективным является исследование воздействия узкополосного ультрафиолета В (NB-UVB — narrow-band ultraviolet-B, 311 нм), который приводит к транзиторной иммуносупрессии и является достаточно эффективным методом лечения псориаза. По сведениям немногочисленных авторов, терапевтическое действие этого метода направлено локально на воспалительный инфильтрат в дерме, в том числе и на популяцию антигенпрезентирующих клеток [1, 7, 19, 20].

По изучению действия и эффективности узкополосной фототерапии при псориазе имеются немногочисленные работы, которые носят противоречивый характер [7, 20]. Дискутабельны вопросы, связанные с поведением клеток иммунного воспаления в псориазическом очаге на фоне

лечения NB-UVB 311 нм [7, 19, 20]. Нет сообщений об исследовании гистологических и иммуногистохимических изменений в процессе фототерапии. Все это позволило аргументированно обосновать актуальность изучаемой проблемы.

Цель работы — изучить влияние NB-UVB на уровень макрофагальной активности в коже больных бляшечным псориазом.

### Материалы и методы

Материал для исследования — биоптаты кожи, взятые у 96 пациентов с бляшечным псориазом, находившихся под наблюдением в учебно-научно-лечебном комплексе «Университетская клиника» ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь. Каждый из них получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие. Диагностика и лечение больных псориазом соответствовали протоколу, утвержденному приказом МОЗ Украины от 08.05.2009 № 312.

Критериями включения в исследование были диагностированный бляшечный псориаз в стационарной стадии, легкое и среднетяжелое течение, индекс PASI более 10, фототипы кожи II, III, IV.

Все пациенты были разделены путем случайной выборки на две группы в зависимости от схемы лечения. В группу сравнения вошли 27 больных, которым назначили только стандартное лечение. В основной группе 69 больным проводили терапию NB-UVB 311 нм.

Стандартное лечение включало седативную, дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую, гепатопротекторную, вегетотропную и местную терапию.

Терапию NB-UVB 311 нм проводили с использованием прибора Series X311—8 (серийный номер: НО 5048-SNBX-0008, тип контролера: Flex) производства фирмы Daavlin, США.

В исследовании при лечении псориаза узкополосным UVB использован протокол, который предполагает определение минимальной эритемной дозы (МЭД) [13]. МЭД является минимальной дозой облучения NB-UVB, вызывающей резко ограниченную эритему после 24 ч от момента облучения и которая похожа на минимальный загар. Первая доза облучения составляла 70 % МЭД. Последующие дозы определяли в зависимости от ответа кожи на облучение. При едва отличимой эритеме использовали начальную дозу, при средней эритеме ее уменьшали на 20 %, в случае тяжелой эритемы лечение прекращали до исчезновения ожога, а потом назначали 50 % последней дозы, затем увеличивали на 10 %. При эритмогенной стратегии доза последующего облучения сохраняется, а при

субэритмогенной уменьшается на 5 %. Лечение проводили три раза в неделю (понедельник, среда, пятница).

На 21-е сутки терапии основная группа в зависимости от эффективности терапии NB-UVB была рандомизирована простым методом на четыре субгруппы с дальнейшим использованием эритмогенной или субэритмогенной стратегии: 1а — группа пациентов, у которых на 21-й день фототерапии индекс регрессии (ИР) PASI составил 50 % и более с дальнейшим использованием эритмогенной стратегии; 1б — группа пациентов, у которых на 21-й день исследования ИР PASI достиг 50 % и более с дальнейшим использованием субэритмогенной стратегии; 1в — группа пациентов, у которых на 21-й день лечения ИР PASI составил меньше 50 % с дальнейшим использованием эритмогенной стратегии; 1г — группа пациентов, у которых на 21-й день фототерапии ИР PASI составил меньше 50 % с дальнейшим использованием субэритмогенной стратегии.

В контрольную группу вошли 28 условно здоровых волонтеров, сопоставимых по возрасту с опытной группой, из которых у 10 исследовали биоптаты кожи.

В 1-й и 21-й день исследования всем пациентам произведена биопсия кожи с периферии псориатических элементов. Гистологическое исследование осуществляли по общепринятой методике с последующей окраской гематоксилином и эозином с целью выявления общей гистологической картины [10]. Иммуногистохимические реакции (ИГХР) проводили по стандартизированной методике [18] с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 3–5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином (Menzel-Glaser, Германия) и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами CD68 (Clone PG-M1, разведение 1 : 50) и системы визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO.

Интенсивность экспрессии CD68 оценивали полуколичественным методом на основании выраженности окраски и количества гранул в цитоплазме по следующей схеме: слабая экспрессия и выраженная.

Морфометрическое исследование включало подсчет позитивных клеток в пяти полях зрения при увеличении 200. Полученные данные пересчитывали на 1 мм<sup>2</sup> среза. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе Olympus CX-41.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и

непараметрических критериев с использованием программы MedStat (серийный номер MS0011) ДНПП ООО «Альфа» (Донецк). При проверке выборки на нормальность распределения использовали хи-квадрат и W-критерий Шапиро—Уилка, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Для множественного сравнения непараметрических данных использовали ранговый однофакторный анализ Крускала—Уоллиса и критерий Дана [5].

## Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании биоптатов кожи больных бляшечным псориазом в прогрессирующей стадии до лечения наблюдались характерные морфологические признаки, проявляющиеся умеренно выраженным акантозом и паракератозом, микроабсцессами Мунро, занимающими большую часть мальпигиева слоя и проникающими в роговой. Зернистого слоя эпидермиса не было. Отмечалось увеличение количества фигур митозов, которые встречались не только в базальном слое, но и в супрабазальных слоях эпидермиса, что свидетельствует о повышенной пролиферативной активности. В сосочковой и сетчатой частях дермы наблюдались расширенные капилляры и выраженный воспалительный инфильтрат, преимущественно из лимфоцитов, гистиоцитов и нейтрофилов, локализующийся вокруг сосудов.

С целью детального изучения уровня и качества макрофагального компонента воспалительного инфильтрата в коже больных бляшечным псориазом проведено иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами CD68 (Clone PG-M1, разведение 1 : 50) и системы визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO. Все показатели экспрессии CD68 отображены в таблице.

При иммуногистохимическом исследовании в биоптатах кожи больных псориазом в первые сутки исследования определялось значительное увеличение количества CD68-позитивных моноцитов/макрофагов. CD68-позитивные клетки характеризовались гранулярным окрашиванием цитоплазмы и локализовались как в пределах воспалительного инфильтрата, так и в многослойном плоском эпителии, в частности в области абсцесса Мунро (рис. 1).

Общий пул CD68-позитивных макрофагов составил в среднем  $87,42 \pm 1,33$  в основной группе больных и  $89,04 \pm 1,40$  в группе сравнения, что является достоверным по отношению к контро-

Таблиця. Уровень экспрессии CD68-позитивных макрофагов в воспалительном инфильтрате кожи больных псориазом в 1-е, 21-е сутки и на 12-ю неделю исследования в зависимости от их функциональной активности

	Основная группа (n = 69)				Группа сравнения (n = 27)	Контрольная группа (n = 10)
1-е сутки исследования						
Слабая экспрессия	54,97 ± 1,22*#				58,93 ± 1,27*#	6,50 ± 0,34
Выраженная экспрессия	32,45 ± 0,85*				30,11 ± 0,97*	5,00 ± 0,42
Всего	87,42 ± 1,33*				89,04 ± 1,40*#	11,60 ± 0,52
21-е сутки исследования						
	1a (n = 20)	1б (n = 21)	1в (n = 14)	1г (n = 14)	Группа сравнения	Контрольная группа
Слабая экспрессия	16,40 ± 0,84*#&∞	17,86 ± 0,72*#&∞	21,64 ± 1,44*#&∞	20,79 ± 1,18*#&∞	39,70 ± 1,55*#	6,50 ± 0,34
	1a + 1б (n = 41) 17,15 ± 0,55*#&∞		1в + 1г (n = 28) 21,21 ± 0,92*#&∞			
Выраженная экспрессия	22,20 ± 0,83*#&∞	20,10 ± 0,94*#&∞	26,50 ± 1,61*#&∞	25,57 ± 1,46*#&∞	29,15 ± 0,88*	5,00 ± 0,42
	1a + 1б (n = 41) 21,12 ± 0,65*#&∞		1в + 1г (n = 28) 26,04 ± 1,07*#&∞			
Всего	38,60 ± 1,31*#&∞	37,95 ± 1,15*#&∞	48,14 ± 2,63*#&∞	46,36 ± 2,16*#&∞	68,85 ± 1,93*#	11,60 ± 0,52
	1a + 1б (n = 41) 38,27 ± 0,86*#&∞		1в + 1г (n = 28) 47,25 ± 1,68*#&∞			
12-я неделя исследования						
Слабая экспрессия	6,95 ± 0,52*#	7,57 ± 0,52*#&∞	7,07 ± 0,59*#&§	10,00 ± 0,81*#&§&∞	21,15 ± 1,22*#	6,50 ± 0,34
Выраженная экспрессия	6,30 ± 0,44*#	5,71 ± 0,40*#&∞	6,50 ± 0,57*#&§	9,36 ± 0,82*#&§&∞	17,19 ± 0,87*#	5,00 ± 0,42
Всего	13,25 ± 0,76*#	13,29 ± 0,79*#&∞	13,57 ± 1,10*#&§	19,36 ± 1,23*#&§&∞	38,33 ± 1,62*#	11,60 ± 0,52

Примечание. \*Достоверность отличий показателей основной группы и группы сравнения от контроля, p < 0,01; #достоверность отличий показателей группы сравнения от основной группы в 1-е, 21-е сутки и на 12-ю неделю, p < 0,05; &достоверность отличий показателей основной группы и группы сравнения в 1-е, 21-е сутки и на 12-ю неделю, p < 0,01; §достоверность отличий показателей подгрупп 1а от 1б и 1в от 1г в 21-е сутки и на 12-ю неделю, p < 0,01; ∞достоверность отличий показателей группы 1а от 1в и 1б и 1г на 21-е сутки и на 12-ю неделю, p < 0,05.

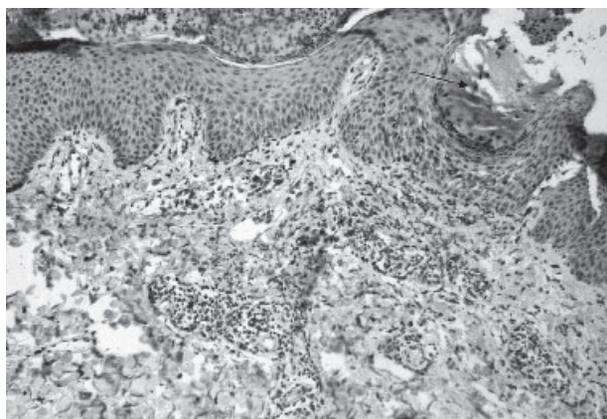


Рис. 1. Фрагмент кожи. Основная группа больных псориазом. 1-е сутки исследования

Экспрессия CD68-макрофагов, локализирующихся в дерме и в эпидермисе. Абсцесс Мунро (стрелка). ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 4

лю (11,60 ± 0,52). Межгрупповые отличия также достоверны (p < 0,01). Учитывая интенсивность гранулярной цитоплазматической экспрессии CD68, выделено два типа клеток макрофагальной генерации: 1-й — мелкие со слабой визуализацией коричневых гранул, рассеянно заполняющих цитоплазму клетки, 2-й — крупные с выраженной визуализацией коричневых гранул, диффузно расположенных в цитоплазме клетки. 1-й тип мы расценили как клетки низкой функциональной активности, а 2-й тип — как клетки высокой функциональной активности.

Среди антигенпрезентирующих клеток у всех пациентов в 1-е сутки исследования преобладали макрофаги низкой функциональной активности. В основной группе и группе сравнения таких макрофагов обнаруживали 54,97 ± 1,22 и 58,03 ± 1,27

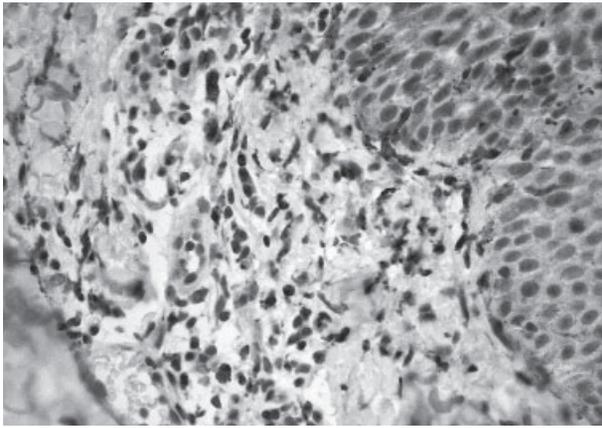


Рис. 2. Фрагмент кожи. 1 группа больных псориазом. 1-е сутки исследования

Экспрессия CD68-макрофагов, локализующихся в дерме и в эпидермисе, за счет преобладания клеток низкой функциональной активности. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 40

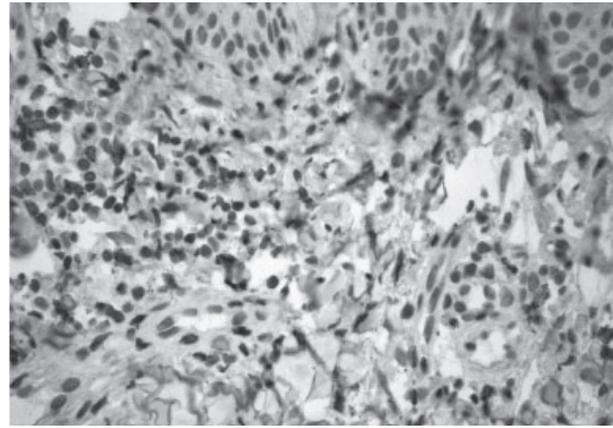


Рис. 3. Фрагмент кожи. Группа сравнения. 21-е сутки исследования

Экспрессия CD68-макрофагов, локализующихся в дерме, за счет преобладания клеток низкой функциональной активности. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 40

соответственно, что превышало контрольные показатели почти в 9 раз ( $6,50 \pm 0,34$ ). Функционально активные макрофаги в обеих группах превышали их количество в контрольной группе почти в 6 раз и составили  $32,45 \pm 0,85$  и  $30,11 \pm 0,97$  соответственно. Преобладание низкофункциональных макрофагов в обеих группах свидетельствует о недостаточности функции макрофагальной системы в очаге воспаления, неадекватности иммунного ответа и прогрессировании воспалительных реакций (рис. 2). Все показатели достоверно отличались от контрольных и в группах ( $p < 0,01$ ).

На 21-е сутки исследования на фоне стандартной и комбинированной терапии NB-UVB 311 нм у пациентов исследуемых групп обнаруживались признаки лечебного патоморфоза. При гистологическом исследовании в биоптатах кожи на 21-й день лечения отмечалось уменьшение объема воспалительного инфильтрата. Характерным являлось отсутствие нейтрофильных лейкоцитов и абсцессов Мунро. Явления паракератоза и акантоза сохранялись в обеих группах. Проллиферация эпителиоцитов была только в базальном слое эпидермиса.

При иммуногистохимическом исследовании выявлено абсолютное снижение экспрессии CD68 в обеих группах. Общий пул позитивных макрофагов в группе сравнения снизился в 1,3 раза и составил  $68,85 \pm 1,93$ . Но оставаясь в 6 раз выше, чем в контрольной группе, показатели достоверно отличались от контрольных и между собой. Позитивные клетки локализовались только в дерме. Несмотря на уменьшение общего количества CD68-позитивных клеток, в воспалительном инфильтрате сохранялось достоверное

преобладание макрофагов низкой функциональной активности —  $39,70 \pm 1,55$  позитивных клеток со слабой экспрессией по сравнению с уровнем функционально активных макрофагов —  $29,15 \pm 0,88$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

В основной группе пациентов наблюдалась такая же тенденция к уменьшению количества макрофагов в воспалительном инфильтрате, но с преобладанием функционально активных форм.

Кроме того, анализ морфометрического исследования показал широкий разброс показателей, которые варьировали от 30 до 50 макрофагов среди клеток воспалительного инфильтрата. Учитывая индекс регрессии (ИР) PASI, всех пациентов основной группы мы разделили на две подгруппы: ИР PASI 50 % и более ( $n = 41$ ) и менее 50 % ( $n = 28$ ).

С целью последующего применения различной стратегии терапии NB-UVB 311нм у пациентов с высоким ИР PASI ( $57,3 \pm 0,5$ ), то есть более 50 %, были выделены подгруппы 1а+ 1б ( $n = 41$ ), в которых общий пул экспрессии CD68-макрофагов составил  $38,27 \pm 0,86$ , что достоверно по отношению к данным контрольной группы, группы сравнения и между подгруппами ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов с низким ИР PASI ( $42,5 \pm 0,8$ ), то есть менее 50 %, выделено также две подгруппы 1в + 1г ( $n = 28$ ). При этом общий пул позитивных CD68-клеток составил  $47,25 \pm 1,68$ , что также достоверно по отношению к контролю, группе сравнения и между подгруппами ( $p < 0,05$ ).

Обнаружено, что в подгруппах 1а и 1б количество высокофункциональных макрофагов составило  $21,12 \pm 0,65$ , а низкофункциональных макрофагов со слабой экспрессией —  $17,15 \pm 0,55$ . В подгруппах 1в и 1г высокофункциональных

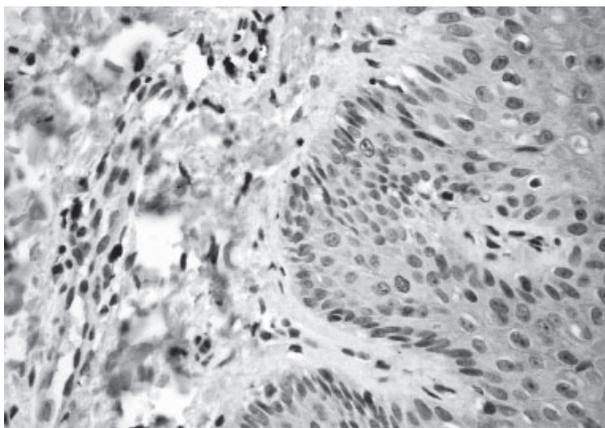


Рис. 4. Фрагмент кожи. Основная группа. 21-е сутки исследования

Экспрессия CD68-макрофагов, локализирующихся в дерме, за счет преобладания клеток высокой функциональной активности. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 40

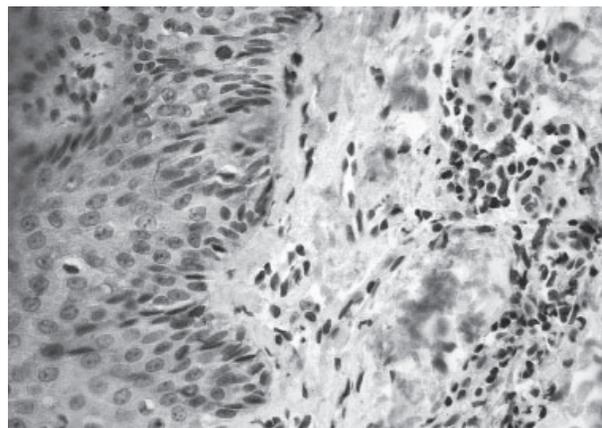


Рис. 5. Фрагмент кожи. Группа сравнения. 12-я неделя исследования

Экспрессия CD68-макрофагов, локализирующихся в дерме. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 40

макрофагов было  $26,04 \pm 1,07$ , низкофункциональных —  $21,21 \pm 0,92$ . Полученные результаты достоверны по отношению к данным контроля, группы сравнения и между подгруппами ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Таким образом, для последующего исследования эффективности применения терапии NB-UVB 311 нм с эритмогенной и субэритмогенной стратегией сформированы подгруппы, не только отличающиеся ИР PASI, но и имеющие определенные критерии уровня макрофагальной активности.

Через 12 нед терапии NB-UVB 311 нм у всех пациентов с бляшечной формой псориаза наступило клиническое выздоровление, проявляющееся не только исчезновением бляшек и восстановлением кожи, но и рассасыванием воспалительного инфильтрата на уровне гистологического исследования. Общий пул CD68 позитивных макрофагов в биоптатах кожи пациентов основной группы на этом этапе исследования уменьшился почти на 40 %. Наиболее разрешающий эффект наблюдался в подгруппах 1а, 1б и 1в, где количество макрофагов достоверно уменьшалось в 3 раза по сравнению с изначальными показателями при выделении подгрупп на 21-е сутки лечения ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Причем результаты достоверно не отличались от группы контроля ( $11,60 \pm 0,52$ ) ( $p > 0,01$ ), варьировали от  $13,25 \pm 0,76$  до  $13,57 \pm 1,10$  позитивных клеток, локализованных в дерме. Следует отметить, что соотношение макрофагов низкой и высокой функциональной активности определялось почти 1 : 1, особенно в подгруппе 1а с применением эритмогенной стратегии, что наблюдается и в норме.

В подгруппах, где регистрировали высокий уровень PASI (1а и 1б), обнаруживали  $13,25 \pm 0,76$  и  $13,29 \pm 0,79$  позитивных макрофагов, что достоверно не отличалось от контрольных показателей и между подгруппами ( $p > 0,05$ ) независимо от применяемой стратегии лечения. Однако эти показатели были достоверны только относительно группы сравнения и между подгруппами на 21-е сутки исследования ( $p < 0,05$ ).

В подгруппах 1г и 1в, где регистрировали низкий уровень регрессии PASI, общий пул макрофагов составил  $13,57 \pm 1,10$  и  $19,36 \pm 1,23$  соответственно, причем показатели были достоверны по отношению к группе сравнения и между подгруппами в зависимости от применяемой стратегии лечения ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, на 12-й неделе исследования во всех подгруппах независимо от лечения преобладали макрофаги низкой функциональной активности над макрофагами высокой активности. Причем уровень экспрессии CD68 низкофункциональных макрофагов в 1б ( $7,57 \pm 0,52$ ) и 1г ( $10,00 \pm 0,81$ ) подгруппах с применением субэритмогенной стратегии достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппах 1а ( $6,95 \pm 0,52$ ) и 1в ( $7,07 \pm 0,59$ ), где применяли эритмогенную стратегию.

В группе сравнения (стандартная терапия) количество макрофагов уменьшилось только на 24 %, незначительно преобладали низкофункциональные (рис. 5).

Обобщая результаты научной литературы и нашего исследования, можно утверждать, что в очаге хронического воспаления макрофагам отводится одна из ведущих ролей, анализ которой на сегодняшний день облегчается внедрением в

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

практику методов иммуногистохимии, позволяющих идентифицировать и визуализировать определенные генерации клеток макрофагальной системы в зависимости от их функциональной активности. Выделение двух типов макрофагов позволило установить критерии адекватности местного иммунного ответа при псориазе. Повышенное количество макрофагов с преобладанием низкофункциональных клеток у пациентов с бляшечной формой псориаза до лечения свидетельствует о неадекватном иммунном ответе и персистенции хронического воспаления, что может являться диагностическим маркером не только классического проявления псориаза, но и иметь значение при оценке эффективности лечения.

Немногочисленные научные работы последних лет [7, 19, 22] и наши исследования показали, что применение терапии NB-UVB 311 нм обладает иммуносупрессорным действием на локальный очаг иммунного воспаления при псориазе. Этот эффект подтверждается достоверным снижением уровня экспрессии CD68-позитивных макрофагов в отличие от групп сравнения и контроля через 3 и 12 недель лечения. При этом на 21-е сутки исследования преобладающим типом макрофагов являются функционально активные клетки, наличие которых обеспечивает адекватный иммунный ответ в очаге поражения и способствует восстановлению структурно-функциональных компонентов кожи. Однако показатели уровня макрофагальной активности, несмотря на достоверное уменьшение количества макрофагов в 2 раза, не достигали контрольных значений, что требовало дальнейшего воздействия NB-UVB 311 нм. С учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, типа чувствительности кожи, ИР PASI проведен анализ уровня экспрессии CD68-позитивных макрофагов и выделены показатели, характерные для пациентов с высоким ИР PASI, выше 50 %, и низким ИР PASI, ниже 50 %. Высокий ИР PASI обнаружен у 41 пациента, а макрофагальная активность воспалительного инфильтрата в среднем составила  $(38,27 \pm 0,86)$  клетки в исследуемых полях зрения биоптатов. Низкий ИР PASI выявлен у 28 пациентов со средним показателем макрофагальной активности  $47,25 \pm 1,68$ . Для увеличения эффективности узкоспектрального ультрафиолетового излучения на кожу основная группа была разделена на подгруппы. В подгруппах 1а (ИР PASI > 50 %) и 1в (ИР PASI < 50 %) применяли эритмогенную стратегию, в 1б (ИР PASI > 50 %) и 1г (ИР PASI < 50 %) — субэритмогенную стратегию. На 12-й неделе лечения в подгруппах 1а, 1б, 1в независимо от применяемой стратегии общий пул CD68-позитивных макрофагов достоверно снизился в 3 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования, соотношение низко- и высокофункциональных клеток выровнялось и составило 1 : 1, что характерно для контрольных значений, наиболее четко прослеживаемое в подгруппе 1а, это свидетельствует об эффективности применения эритмогенной стратегии лечения NB-UVB 311 нм.

Таким образом, влияние NB-UVB 311 нм в сочетании со стандартной терапией псориаза является наиболее эффективным методом лечения, направленным на восстановление не только морфологической структуры кожи, но и способствующим развитию местного адекватного иммунного ответа. Анализ динамики снижения макрофагальной активности в зоне псориатической бляшки, как компонента клеточной локальной защиты, показал, что через 3 нед лечения узкоспектральным ультрафиолетовым облучением 311 нм развилась адекватная иммунная реакция с преобладанием функционально активных макрофагов в воспалительном инфильтрате, а через 12 недель соотношение низко- и высокоактивных макрофагов составило 1 : 1, что соответствовало контрольным показателям, особенно в группе пациентов с высоким ИР PASI и эритмогенной стратегией терапии. Такая же тенденция наблюдалась в группе пациентов с низким ИР PASI и эритмогенной стратегией лечения. Следовательно, применение эритмогенной стратегии повышает эффект терапии, восстанавливая при этом иммунный гомеостаз в очаге разрешения псориатического воспаления.

**Выводы**

Комбинированное использование терапии стандартной и NB-UVB достоверно снижает уровень экспрессии CD68-позитивных макрофагов в воспалительном инфильтрате кожи при псориазе по сравнению с группой больных, которым было назначено только стандартное лечение.

Повышенное количество макрофагов с преобладанием низкофункциональных клеток свидетельствует о неадекватном иммунном ответе и персистенции хронического воспаления, что может являться диагностическим критерием классического проявления бляшечной формы псориаза.

Преобладание функционально активных макрофагов в коже больных псориазом через 3 недели является диагностическим критерием терапевтической эффективности комбинированного использования терапии стандартной и NB-UVB.

Выделены критерии макрофагальной активности в зависимости от ИР PASI:  $38,27 \pm 0,86$  макрофагов при ИР PASI > 50 % и  $47,25 \pm 1,68$  макрофагов при ИР PASI < 50 %, достоверно

отличающиеся между собой, от контрольной группы и группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Применение эритмогенной стратегии терапии NB-UVB 311 нм повышает эффективность разрешения псориазической бляшки с восстановлением морфологической структуры кожи и макрофагального баланса не только в группе пациентов с высоким ИР PASI, но и в группе пациентов с низким ИР PASI. Уровень экспрессии CD68 в коже больных с низким ИР PASI и применением эритмогенной стратегии был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с применением

субэритмогенной стратегии —  $13,57 \pm 1,10$  и  $19,36 \pm 1,23$  позитивных клеток соответственно.

### Перспективы дальнейших исследований.

С учетом полученных данных о количестве, качестве и локализации макрофагов в биоптатах кожи больных бляшечным псориазом необходимо изучить клиническую эффективность терапии NB-UVB, их взаимосвязь с Т-клеточным компонентом воспалительного инфильтрата и содержанием провоспалительных медиаторов.

### Список литературы

1. Беляев Г.М. Современный взгляд на проблему лечения больных псориазом // Дерматология и венерология.— 2009.— № 3 (45).— С. 7—17.
2. Городилов Р.В. Морфологическая характеристика клеточного обновления эпидермиса и иммунофенотипа клеток воспалительного инфильтрата в различные стадии вульгарного псориаза (биопсийное исследование): Дис. ...канд. мед. наук.— Омск, 2003.— 119 с.
3. Катунина О.Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 2.— С. 25—28.
4. Кунгуров Н.В., Филимонова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазическая болезнь.— Екатеринбург, 2002.— 193 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях.— К.: Морин, 2000.— 319 с.
6. Новиков А.И., Охлопков В.А., Городилов Р.В. и др. Составление популяции мононуклеарных фагоцитов (CD68) в псориазической папуле под влиянием Тимодепрессина // Клини. дерматол. и венерол.— 2006.— № 3.— С. 30—32.
7. Олисова О.Ю., Талыбова А.М., Владимиров В.В., Владимиров В.В. Влияние узкополосной (311 нм) фототерапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных псориазом // Клини. дерматол. и венерол.— 2011.— № 1.— С. 80—82.
8. Пинсон И.Я. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция при фототерапии УФБ-лучами (308 нм) эксимерным лазером: Дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2006.— 183 с.
9. Самсонов В.А., Знаменская А.Ф. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение. Электронный ресурс // Медицина для всех.— 2001.— № 2.— Режим доступа: <http://medi.ru/doc/8310202.htm>.
10. Сапожников А.Г., Дорошевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство // Смоленск: САУ, 2000.— 476 с.
11. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. и соавт. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 1.— С. 3—7.
12. Albanesi C. Keratinocytes in inflammatory skin diseases // Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.— 2005.— Vol. 4, N 3.— P. 329—334.
13. Alice N. D., John Y.M. Koo Initiating Narrow-band UVB for the Treatment of Psoriasis // J. for national psoriasis foundation.— 2004.— Vol. 10, N 1.— P. 1—6.
14. Baker B.S. Recent advances in psoriasis: The role of the immune system // Medicine at St. Mares. London, 2000.— 172 p.
15. Boehncke W.H., Wortmann S., Kaufmann R. et al. A subset of macrophages located along the basement membrane («lining cell») is a characteristic histopathological feature of psoriasis // Am. J. Dermatopathol.— 1995.— Vol. 17.— P. 139—144.
16. Bos J.D., Hulsebosch H.J., Krieg S.R. et al. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies // Arch. Dermatol. Res.— 1983.— Vol. 275.— P. 181—189.
17. Charlesworth E.N. Immunomodulation in dermatology lessons learned in the treatment of psoriasis // Allergy Asthma Proc.— 2006.— Vol. 27, N 2.— P. 123—125.
18. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry.— London: Churchill Livingstone, 2006.— 828 p.
19. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigurdsson H., Valdimarsson H. Review immunopathogenic mechanisms in psoriasis // Clin. Exp. Immunol.— 2004.— Vol. 135, N 1.— P. 1—8.
20. Johnson-Huang L.M., Suarez-Farinas M., Sullivan-Whalen M. et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques // J. Invest. Dermatol.— 2010.— Vol. 130.— P. 2654—2663.
21. Rotsztein H. Influence of systemic photochemotherapy on regulatory T cells and selected cytokine production in psoriatic patients: a pilot study // Med. Sci. Monit.— 2005.— Vol. 1, N 12.— С. 594—598.
22. Shimizu T., Nishihira J., Misue Y. et al. Histochemical analysis of macrophage migration inhibitory factor in psoriasis vulgaris // Histochem. Cell. Biol.— 2002.— Vol. 118.— P. 251—257.
23. Shinji Kagami, Rizzo H.L., Lee J.J. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis // J. Invest. Dermatol.— 2010.— Vol. 130.— P. 1373—1383.

В.А. Бабанін

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», Сімферополь

## Макрофагальна активність — маркер ефективності лікування хворих на псориаз вузькосмуговим ультрафіолетом В 311 нм

**Мета роботи** — вивчити вплив NB-UVB на рівень макрофагальної активності у шкірі хворих на бляшковий псориаз.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 96 хворих на псориаз. Пацієнтів було розподілено на дві групи. Група порівняння — 27 осіб, які отримували лише стандартне лікування, основна група — 69 осіб, яким при-

значали терапію вузькосмуговим ультрафіолетом В 311 нм. Процедури хворі приймали 3 рази на тиждень із застосуванням протоколу, який передбачає визначення мінімальної еритемної дози. На 21-шу добу в процесі лікування пацієнтів основної групи було розподілено на чотири підгрупи залежно від індексу регресії (IP) PASI та застосування суберитмогенної та еритмогенної стратегії лікування. Рівень макрофагальної активності в біоптатах шкіри досліджували за допомогою імуногістохімічного методу на 1-й, 21-й дні та 12-й тиждень.

**Результати та обговорення.** За результатами імуногістохімічного дослідження біоптатів шкіри хворих на псоріаз на 1-шу добу дослідження загальний пул CD68-позитивних макрофагів становив у середньому  $87,42 \pm 1,33$  в основній групі хворих,  $89,04 \pm 1,40$  — у групі порівняння, в контрольній —  $11,60 \pm 0,52$  відповідно ( $p < 0,01$ ). Імуногістохімічні дослідження гранулярної цитоплазматичної експресії CD68 виявили два типи клітин макрофагальної генерації: низької і високої функціональної активності. На 21-шу добу простежувалося абсолютне зниження експресії CD68. Залежно від IP PASI виділено критерії макрофагальної активності:  $38,27 \pm 0,86$  макрофагів при IP PASI  $> 50\%$  і  $47,25 \pm 1,68$  макрофагів при IP PASI  $< 50\%$ , що вірогідно відрізняються від показників контрольної групи та групи порівняння ( $p < 0,05$ ). У групі порівняння переважали макрофаги низької функціональної активності, в основній групі — високої. Через 12 тиж дослідження кількість макрофагів практично відповідала даним групи контролю, особливо в підгрупах, в яких застосовано еритмогенну стратегію лікування.

**Висновки.** Терапія вузькосмуговим ультрафіолетом В 311 нм сприяє зниженню рівня експресії CD68 — маркера макрофагів, більшою частиною якої є функціонально активні клітини, що свідчить про адекватність імунної відповіді та зниження запальної реакції на 21-шу добу дослідження. Через 12 тиж спостерігається відновлення морфологічної структури шкіри та макрофагального балансу, особливо в підгрупах, в яких застосовано еритмогенну стратегію лікування.

**Ключові слова:** псоріаз, макрофаги, імуногістохімія, терапія вузькополосним ультрафіолетом В 311 нм.

V.A. Babanin

SE «Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky», Simferopol

## Macrophage activity as a marker of effective treatment of psoriasis with narrow-band ultraviolet B 311 nm

**The purpose** of the research was to study the influence of NB-UVB on the level of macrophage activity in the skin of patients with plaque psoriasis.

**Materials and methods.** The study included 96 patients with psoriasis. Patients were divided into 2 groups. The comparison group consisted of 27 patients treated only with standard therapy and the main group — of 69 patients treated with narrow-band ultraviolet B 311 nm. The procedures were administered three times a week using a protocol that involved the determining of minimal erythema dose. On 21 day the main group was divided into 4 subgroups according to the regression of PASI index and application of suberythrogenic and erythrogenic treatment strategies. Level of macrophage activity in skin biopsy specimens were examined by immunohistochemistry at 1, 21 day and 12 week.

**Results and discussions.** Immunohistochemical study of skin biopsy specimens of patients with psoriasis on 1 day of study showed that common pool of CD68-positive macrophages averaged  $87.42 \pm 1.33$  in the main group,  $89.04 \pm 1.40$  in the comparison group and  $11.60 \pm 0.52$  ( $p < 0.01$ ) in the controls. During the investigation of granular cytoplasmic expression of CD68 cells, two types of macrophage generation were identified — those of low and high functional activity. Absolute reduction of expression of CD68 cells was detected on 21 day. The criteria of macrophage activity were identified depending on the index of PASI regression:  $38.27 \pm 0.86$  macrophages in regression index of PASI  $> 50\%$  and  $47.25 \pm 1.68$  macrophages in regression index of PASI  $< 50\%$ , which significantly differed from the control group and the comparison group ( $p < 0.05$ ). Macrophages of low functional activity dominated in the comparison group and those of high functional activity — in the main group. After 12 weeks of study the number of macrophages, especially in the subgroups using erythrogenic strategy of treatment, almost coincided with that in the control group.

**Conclusions.** Narrow-band ultraviolet B therapy (311 nm) leads to the decrease of expression of CD68 cells — a marker of macrophages, most of which are functionally active cells, which indicates the adequacy of immune response and the reduction of inflammation on 21 day of study. In 12 weeks the restoration of the morphological structure of the skin and the macrophage balance, especially in subgroups using erythrogenic treatment strategy, was detected.

**Key words:** psoriasis, macrophages, immunohistochemistry, narrow-band ultraviolet B therapy 311 nm.

### Дані про автора:

Бабанін Володимир Анатолійович, ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб 95006, м. Сімферополь, бульв. Леніна, 5/7

І.Б. Попова, М.О. Дудченко, А.Ф. Артеменко

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

## Деякі аспекти впливу метаболічного синдрому у хворих на псоріаз

**Мета роботи** — дослідити наявність основних і додаткових ознак метаболічного синдрому у хворих на псоріаз, оцінити вплив метаболічного синдрому на тяжкість перебігу псоріазу.

**Матеріали та методи.** Дослідження за участю 76 пацієнтів віком від 43 до 65 років із встановленим діагнозом поширеного псоріазу в прогресуючій стадії показало, що із загальної кількості 80,3 % обстежених хворих мали всі три задані ознаки метаболічного синдрому.

**Результати та обговорення.** Під час дослідження ознак абдомінального ожиріння встановлено, що із загальної кількості хворих з позитивними ознаками абдомінального ожиріння у 55,7 % обстежених окружність талії становила від 80 до 95 см, у 37,7 % — від 96 до 111 см, а у 6,6 % — від 111 см і більше. В 67,2 % пацієнтів з метаболічним синдромом виявлено підвищення рівня глюкози натще від 6,0 до 9,5 ммоль/л, а у 32,8 % — від 10 до 12,5 ммоль/л. Під час проведення порівняльного аналізу значення виявлених при псоріазі патологічних змін вмісту циклічних нуклеотидів у тканинах, нейрогуморального регулювання та обміну речовин (ліпідів, електролітів, білків тощо), морфофункціональних розладів мікроциркуляторного русла привертає увагу їхня спільність з такими ж показниками при порушеннях гемодинаміки, а точніше при есенціальній артеріальній гіпертензії.

**Висновки.** На тлі метаболічного синдрому псоріатичні ураження шкіри та суглобів набувають вираженого характеру, тобто відбувається взаємне обтяження перебігу хвороби. У розвитку метаболічного синдрому при псоріазі та псоріатичній артропатії важливу роль відіграє хронічний запальний процес.

### Ключові слова

Псоріаз, псоріатична артропатія, метаболічний синдром, цукровий діабет, надлишкова маса тіла, гіпертонічна хвороба.

Псоріаз — одне з найпоширеніших хронічних рецидивних мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якої характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови. За даними клініко-епідеміологічних досліджень, на псоріаз хворіє 3–4 % населення нашої планети незалежно від статі, віку та етнічної належності. Питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає від 1 до 40 % [11].

Метаболічний синдром — це комплекс взаємопов'язаних факторів ризику розвитку хронічних захворювань, зокрема серцево-судинних, цукрового діабету та інших. Це дисглікемія, підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень тригліцеридів, низький рівень холестерину та ліпопротеїдів високої щільності, надмірна маса

тіла. В наш час велику увагу звернено на можливу роль інсулінорезистентності як ланки, що пов'язує фактори виникнення метаболічного синдрому, однак патогенез лишається нез'ясованим, як і встановлення чітких діагностичних критеріїв [13]. Теорію метаболічного синдрому вперше представлено на IV З'їзді Міжнародної федерації діабетологів. У 1999 році Всесвітня організація охорони здоров'я та Європейська група з вивчення інсулінорезистентності розробила діагностичні критерії метаболічного синдрому. Для встановлення метаболічного синдрому у хворого мають бути один з основних критеріїв та два і більше додаткових [20].

Основні критерії порушення вуглеводного обміну:

- порушення глікемії натще і/або;
- порушення толерантності до глюкози і/або;
- інсулінорезистентність і/або;

- цукровий діабет 2-го типу.  
Додаткові критерії:
- артеріальний тиск понад 160/95 мм рт. ст.;
- тригліцериди і/або холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ): більше ніж 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), чоловіки — менше ніж 0,9 ммоль/л (35 мг/дл), жінки — менше ніж 1,0 ммоль/л (45 мг/дл).

За даними американських вчених, поділ хворих на псоріаз різних форм за тяжкістю клінічної картини підпорядковується так званому правилу третин — дві третини мають легку та помірну форми псоріазу, а одна третина — середньої тяжкості та важкі форми [23]. Якщо пацієнтів із псоріатичною хворобою у країнах Європи та США ще кілька років тому загалом налічувалося 10 млн, то на частку легких форм припадає від 6 до 7,5 хворих, а точніше, 3,5 млн у країнах Європи та 1,5–2 млн у США, а важкі форми псоріазу діагностовано в 3 млн осіб (1,6 млн — у країнах Європи, 1,5 2 млн — у США).

Більшість дослідників провідну роль у механізмі розвитку псоріазу відводять генетичній теорії [11], а серед провокуючих факторів — травматичним, фізичним, хімічним, медикаментозним, біологічним, інфекційним, а також неадаптованому харчуванню і психогенному стресу [10]. На думку інших авторів, провідну роль відіграють порушення адаптаційно-компенсаторних та нейроендокринних механізмів регуляції гомеостазу [2], які пов'язані з внутрішньоклітинним метаболізмом і системою вторинних посередників, зокрема мелатоніну.

Клінічними виявами порушення проліферації та диференціювання епідермоцитів, імунної регуляції, мікроциркуляції є ураження шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, а біохімічними — гіпоксія та активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ліпідний дисбаланс, порушення кальцієвого гомеостазу та інше [6, 27]. Аналіз метаболічних порушень у хворих на псоріаз свідчить, що при ексудативному псоріазі, псоріатичній еритродермії та артропатичному псоріазі не менше ніж у 80 % випадків виявляється запальний біохімічний сироватковий синдром, тоді як синдроми гепатоцитолізу та гепатоцелюлярної недостатності — у понад 10 % випадків лише при псоріатичній еритродермії, а холецистобіліарний синдром — тільки при артропатичному псоріазі [4]. У вогнищах ураження шкіри виявлено підвищення вмісту загального та вільного холестерину (ХС), накопичення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у клітинах епідермісу, за винятком рогових клітин, а також у дермі, навколо кровеносних судин [8]. Особливо виразна дисліпіде-

мія при тяжкому перебігу хвороби, в осіб, які страждають від псоріазу тривалий час (15 років і більше), а також у пацієнтів з ураженням печінки. Порушення ліпідного обміну негативно впливає на стан мікроциркуляції та клінічний перебіг псоріазу. Порушення вільорадикального окиснення — це ранній неспецифічний механізм порушення. Ультрафіолетове опромінення сприяє окисненню та активації процесів апоптозу. Активація NO-системи своєю чергою зумовлює інтенсифікацію ПОЛ, що сприяє посиленню гіпоксичних явищ у клітинних структурах. У пацієнтів з еритематозами процеси ПОЛ з етапу ланцюга адаптаційних процесів трансформуються в один з патогенетичних факторів, який визначає глибину патологічних порушень [1]. Унаслідок глибоких метаболічних порушень порушується біотрансформація вільної форми вітамінів у коферментну. У разі недостатнього їх надходження спостерігається тканинний дефіцит вітамінів, що підтримує дисбаланс тканинного обміну з висхідним каскадом вільнорадикальних реакцій та гіпоксичних явищ, характерних для хронічного запалення [12].

До сьогодні лишаються до кінця не з'ясованими вірусна [9], імунна і автоімунна теорії розвитку псоріазу [3]. Так, незважаючи на численні імунологічні дослідження, ці теорії доволі суперечливі, а іноді навіть заперечують одна одну. Можливо, така ситуація пов'язана з використанням різних методологічних підходів без урахування клінічних особливостей захворювання, стадії процесу, супутньої патології. Більшість дослідників виявляють порушення в Т-клітинній ланці імунітету, яка найчастіше виявляється зниженням рівня абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів (CD4+), на тлі підвищення або зниження рівня Т-супресорів (CD8+), а також зменшення співвідношення CD4+/CD8+ порівняно із практично здоровими особами. Зменшення вмісту Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів, у периферичній крові деякі автори пояснюють накопиченням їх у псоріатичних вогнищах, а Т-супресорну недостатність розглядають як провідну ланку в патогенезі захворювання. Активація CD4+ Т-лімфоцитів індукує низку імунологічних реакцій, зокрема активацію макрофагів, які синтезують широкий спектр протизапальних медіаторів, насамперед цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α) та інтерлейкіну 1 (IL-1) [5].

Мета роботи — дослідити наявність основних та додаткових ознак метаболічного синдрому у хворих на псоріаз, оцінити вплив метаболічного синдрому на тяжкість перебігу псоріазу.

## Матеріали та методи

Проведено дослідження 76 пацієнтів віком від 43 до 65 років із встановленим діагнозом поширеного псоріазу в прогресуючій стадії, які хворіють не менше ніж 10 років та під час обстеження перебували на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному шкірно-венерологічному диспансері. Із загальної кількості 12 обстежених (15 %) хворіли на псоріатичну артропатію, 3 (4 %) — на псоріатичну еритродермію. Клінічна картина захворювання характеризувалася наявністю на шкірі розгинальних поверхонь кінцівок, волосистої частини голови, тулуба яскраво-рожевих папул, псоріатичних бляшок, які зливаються між собою, позитивними ознаками псоріатичної тріади, інфільтрацією, набряком у ділянці висипу. При артропатичній формі псоріазу спостерігається деформація, обмеженість руху в суглобах, особливо кистей та стопи, рентгенологічно виявляються явища навколосуглобового остеопорозу, звуження міжсуглобових щілин, остеопіти, ерозії кісток. При псоріатичній еритродермії спостерігалися яскраво-червоне забарвлення шкіри, набряк, масштабне лущення (великі та дрібні луски), зміни загального стану, зокрема ознаки серцевої недостатності.

Для виявлення у хворих метаболічного синдрому визначали такі показники:

1. Абдомінальне ожиріння (окружність талії). Позитивним вважався показник понад 80 см у жінок та понад 94 см у чоловіків.
2. Підвищення рівня глюкози натще (показник практично здорових осіб 3,3–5,5 ммоль/л).
3. Артеріальний тиск більш як 160/95 мм рт. ст.

## Результати та обговорення

Дослідження за участю 76 пацієнтів віком від 43 до 65 років з поширеним псоріазом у прогресуючій стадії показало, що із загальної кількості 80,3 % обстежених мали всі три задані ознаки метаболічного синдрому, зокрема 62,3 % чоловіків та 37,7 % жінок. Крім того, серед хворих на артропатичний псоріаз метаболічний синдром встановлено у 75 % обстежених, 75 % пацієнтів із псоріатичною еритродермією також мали ознаки метаболічного синдрому. Під час дослідження ознак абдомінального ожиріння встановлено, що із загальної кількості хворих з позитивними ознаками абдомінального ожиріння у 55,7 % обстежених окружність талії становила від 80 до 95 см, у 37,7 % — від 96 до 111 см, а у 6,6 % — від 111 см і більше. В 67,2 % пацієнтів з метаболічним синдромом виявлено підвищення рівня глюкози натще від 6,0 до 9,5 ммоль/л, а у 32,8 % — від 10 до 12,5 ммоль/л. Середній показник обстежених

із встановленим абдомінальним ожирінням та підвищеним рівнем глюкози натще дорівнював  $(16,3/9,8 \pm 1,5)$  ммоль/л.

Псоріаз доволі часто асоціюється з надлишковою масою тіла. Уперше псоріаз пов'язали з ожирінням у кількох важливих дослідженнях, проведених науковцями Європи [24]. За статистичними даними двох років у США середня маса тіла хворих на псоріаз становить більше ніж 90 кг [21, 22, 26]. Нещодавно база даних Великобританії виявила підвищений індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із псоріазом. ІМТ вищий при загостреній формі псоріазу, ніж при звичайній [7, 25]. Збільшення підшкірно-жирової клітковини у хворих на псоріаз з ожирінням сприяє дисліпідемії та зростанню кардіометаболічного ризику [18, 19]. Нове дослідження, проведене вченими Тайчжун у лікарнях загального профілю та Національному університеті Чун Син у Тайвані, дає змогу по-новому поглянути на ожиріння та псоріаз [14, 15]. Дослідники оглянули 77 хворих на псоріаз і 81 особу того ж віку й статі, але без цієї хвороби. Більшість дослідників вважають, що розвиток патологічних процесів при псоріазі не обмежується формуванням уражень шкіри, а призводить до порушень функції різних органів і систем організму. Вивченню супутніх псоріазу вісцеральних патологій присвячено низку робіт, у яких досліджено питання взаємозв'язків, взаємозалежності та взаємообумовленості їх і явищ дерматозу [24]. Такі дослідження дають можливість повніше визначити суть артропатичної хвороби і глибше зрозуміти її патогенез. Під час проведення порівняльного аналізу значення виявлених при псоріазі патологічних змін вмісту циклічних нуклеотидів у тканинах, нейрогуморального регулювання та обміну речовин (ліпідів, електролітів, білків тощо), морфофункціональних розладів мікроциркуляторного русла привертає увагу їхня спільність з такими ж показниками при порушеннях гемодинаміки, а точніше при есенціальній артеріальній гіпертензії (гіпертонічна хвороба) [24].

## Висновки

Метаболічний синдром загалом та його складові, особливо надлишкова маса тіла, у хворих на псоріаз та псоріатичну артропатію виявляється частіше, ніж у здорових осіб. У розвитку метаболічного синдрому при псоріазі та псоріатичній артропатії важливу роль відіграє хронічний запальний процес: водночас на тлі метаболічного синдрому псоріатичне ураження шкіри та суглобів набуває вираженого характеру, тобто відбувається взаємне обтяження перебігу хвороби.

**Список літератури**

1. Белик И.Е. Обоснование и эффективность метаболической терапии в комплексном лечении больных хронической красной волчанкой // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 4 (30).— С. 29—32.
2. Беляев Г.М. Стресс, адаптация, псориаз. Планирование научных исследований по проблеме этого заболевания // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 2 (16).— С. 11—14.
3. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 19—21.
4. Косухин А.Б. Связь клинических проявлений и течения псориаза с метаболическими нарушениями, их патогенетических факторов, их распространенность, распознавание и коррекция. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1999.— 38 с.
5. Курдина М.И. Антицитокриновая терапия— новое направление в лечении псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 3—5.
6. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Пособие для врачей, интернов и студентов.— Х.: Факт, 2007.— 792 с.
7. Митченко Е.И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы // Практична ангіологія.— 2006.— № 1.— С. 14—18.
8. Некипелова А.В. Комплексный метод лечения больных псориазом, страдающих нарушениями липидного обмена / Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Хабаровск, 1999.— 17 с.
9. Корсун В.Ф., Станевич А.В., Яговдик Н.З., Левин М.М. О вирусной этиологии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 4.— С. 9—11.
10. Важбин Л.Б., Хлыстов Ю.А., Карпов В.В. и др. Псориаз и очаги фокальной инфекции в ЛОР-органах // Вестн. дерматол. и венерол.— 1995.— № 6.— С. 39—40.
11. Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз.— Х.: Фолио, 2004.— 334 с.
12. Тищенко Л.Д., Бучина О.В. Рациональная витаминотерапия больных красной волчанкой // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2001.— № 4.— С. 40—42.
13. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 // Diabetologia.— 2010.— Vol. 53 (7).— P. 1270—1287.
14. Despres J.P., Marette A. Relation of components of insulinresistance syndrome to coronary disease risk // Curr. Opin. Lipidol.— 1994.— Vol. 5.— P. 274—289.
15. Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D. et al. Metabolic Syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29.— P. 123—130.
16. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486—2497.
17. Fontbonne A., Charles M.A., Thibault N. et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population; the Paris Prospective Study, 15-year follow-up // Diabetologia.— 1991.— Vol. 34.— P. 356—361.
18. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement // Circulation.— 2005.— Vol. 112.— P. 2735—2752.
19. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28.— P. 2588—2589.
20. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // NEJM.— 2002.— Vol. 346 (6).— P. 393—403.
21. Krueger G.G., Papp K.A., Stough D.B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2002.— Vol. 47.— P. 821—833.
22. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial // Lancet.— 2000.— Vol. 356.— P. 385—390.
23. Mrowietz U., Kragballe K., Nast A., Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals—a report on an implementation meeting // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2011.— Vol. 25 (suppl. 3).— P. 1—13.
24. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study // J. Invest. Dermatol.— 2005.— Vol. 125.— P. 61—67.
25. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 55.— P. 829—835.
26. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes.— 1988.— Vol. 37.— P. 1595—1607.
27. Shan M., Kavanaugh A., Coyle E. Effect of a cultural sensitive cholesterol lowering diet on lipid and lipoproteins, body weight, and quality life in patients with lupus erythematosus // J. Rheumatol.— 2002.— Vol. 29, N 10.— P. 2122—2128.

И.Б. Попова, Н.А. Дудченко, А.Ф. Артеменко

*Висшеє державне навчальне заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава*

## Некоторые аспекты влияния метаболического синдрома у больных псориазом

**Цель работы** — исследовать наличие основных и дополнительных признаков метаболического синдрома у больных псориазом, оценить влияние метаболического синдрома на тяжесть течения псориаза.

**Материалы и методы.** Исследование с участием 76 пациентов возрастом от 43 до 65 лет с установленным диагнозом распространенного псориаза в прогрессирующей стадии показало, что из общего количества 80,3 % обследованных больных имели все три заданные признака метаболического синдрома.

**Результаты и обсуждение.** Во время исследования признаков абдоминального ожирения установлено, что из общего количества больных с положительными признаками абдоминального ожирения у 55,7 % обследованных окружность талии представляла от 80 до 95 см, в 37,7 % — от 96 до 11 см, а в 6,6 % — от 111 см и больше. У 67,2 %

пациентов с метаболическим синдромом выявлено повышение уровня глюкозы натощак от 6,0 до 9,5 ммоль/л, а в 32,8 % – от 10 до 12,5 ммоль/л. Во время проведения сравнительного анализа значения выявленных при псориазе патологических изменений содержания циклических нуклеотидов в тканях, нейрогуморального регулирования и обмена веществ (липидов, электролитов, белков и т. п.), морфофункциональных нарушений микроциркуляторного русла привлекает внимание их общность с такими же показателями при нарушениях гемодинамики, а точнее при эссенциальной артериальной гипертензии.

**Выводы.** На фоне метаболического синдрома псориазическое поражение кожи и суставов приобретает выраженный характер, то есть происходит взаимное отягощение течения болезни. В развитии метаболического синдрома у больных псориазом и псориазической артропатией важную роль играет хронический воспалительный процесс.

**Ключевые слова:** псориаз, псориазическая артропатия, метаболический синдром, сахарный диабет, избыточная масса тела, гипертоническая болезнь.

I.B. Popova, M.O. Dudchenko, A.F. Artemenko

*Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava*

## Some aspects of influence of metabolic syndrome in patients with psoriasis

**Purpose** – to examine the presence of basic and additional features of metabolic syndrome in patients with psoriasis, to assess the impact of metabolic syndrome on the severity of psoriasis.

**Materials and methods.** The study involving 76 patients aged 43 to 65 years with a diagnosis of advanced stage of progressive psoriasis showed that 80.3 % of all the patients had all three predetermined feature of metabolic syndrome.

**Results and discussion.** In the study, evidence of abdominal obesity found that from the total number of patients with positive signs of abdominal obesity in 55.7 % of the patients presented waist circumference of 80 to 95 cm, 37.7 % – from 96 to 11 cm, and in 6.6 % – 111 cm and more. At 67.2 % of patients with metabolic syndrome revealed increased fasting glucose from 6.0 to 9.5 mmol/l and 32.8 % – from 10 to 12.5 mmol/l. During the comparative analysis of the values identified in psoriasis lesions content of cyclic nucleotides in the tissues of neurohumoral regulation and metabolism, morphological and functional disorders of microcirculation draws attention to their community with the same indicators for violations of hemodynamic or rather in essential hypertension.

**Conclusions.** Against the background of the metabolic syndrome, psoriatic lesions of skin and joints become pronounced, that is, mutual complication of the disease takes place. Chronic inflammation plays an important role in the development of the metabolic syndrome in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthropathy, metabolic syndrome, diabetes, overweight, hypertension.

### Дані про авторів:

**Попова Ірина Борисівна**, к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб з судовою медициною Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»  
36011, м. Полтава, вул. Енгельса, 12. E-mail: churzo@i.ua

**Дудченко Микола Олексійович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб з судовою медициною Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

**Артемченко Анатолій Федорович**, асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб з судовою медициною Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

И.М. Сербина

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Особенности метаболизма азота оксида при гнездной алопеции

Оксид азота (NO) является универсальным вторичным клеточным мессенджером и опосредует фундаментальные функции по межклеточной коммуникации, иммунологической защите, вазодилатации. Принимая во внимание универсальность системы NO, целью работы стала оценка ее патофизиологической роли при гнездной алопеции (ГА).

**Материалы и методы.** Обследовано 36 больных с различными формами ГА в возрасте от 18 до 58 лет, из них 14 мужчин и 22 женщины. Дебют ГА варьировал в широких возрастных пределах — от 4 до 47 лет. Средний возраст начала патологического процесса составил 15,8 лет, продолжительность заболевания — от 3–4 недель до 11 лет. Степень активности ГА оценивалась по длительности заболевания и данным клинического осмотра, дерматоскопической картины. Степень потери волос у больных оценивалась с применением критериев измерения показателей тяжести ГА на скальпе S0–S5 (Olsen et Canfield). Метаболиты NO (нитриты (NO<sub>2</sub>) и нитраты (NO<sub>3</sub>)), активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и конститутивной NO-синтазы (cNOS) определяли в сыворотке крови биохимическим методом.

**Результаты и обсуждение.** Установлено изменение активности окислительного метаболизма L-аргинина, что сопровождается уменьшением содержания NO<sub>2</sub> и активности cNOS, повышением уровня NO<sub>3</sub> и активности iNOS при средней и тяжелой степени течения дерматоза (S3–S5), при прогрессировании заболевания; дефицитом NO<sub>2</sub> и снижением активности cNOS при неизменной функции iNOS у больных с хронической стадией патологического процесса. Степень нарушений состояния системы NO находится в наибольшей зависимости от активности дерматоза.

**Выводы.** Определение показателей системы NO может быть дополнительным лабораторным критерием прогрессирования патологического процесса, а также ключом к созданию методов лечебного воздействия, направленных на разрыв патологических путей при ГА.

### Ключевые слова

Гнездная алопеция, патогенез, система азота оксида.

Накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют об этиологической полигенности гнездной алопеции (ГА), в развитии которой важную роль играют наследственная предрасположенность, экзо- и эндогенные триггеры [3, 7]. Активный цикл роста волос зависит от взаимодействия иммунокомпетентных клеток и матрикса волосяного фолликула и вовлекает широкий спектр различных клеточных и молекулярных регулирующих процессов. Потеря волос при ГА является результатом не только прямого воздействия на волосяные луковицы активированных Т-лимфоцитов, но и опосредованного влияния цитокинов и факторов роста [6].

В последние годы заметно возрос интерес к проблеме патофизиологической роли азота окси-

да (NO) при целом ряде патологических состояний [16]. Благодаря использованию методов молекулярной биологии многочисленные исследования последних лет показали уникальные свойства NO в реализации большинства важнейших клеточных процессов человеческого организма в ответ на воздействие различных факторов. Метаболиты NO, являясь универсальными вторичными клеточными мессенджерами и опосредуя фундаментальные функции по межклеточной коммуникации, клеточному дыханию, нейротрансмиссии, иммунологической защите, вазодилатации, принимают участие в защитных и повреждающих реакциях организма при целом ряде патологических состояний [4, 12].

Образование NO в организме человека осуществляется в результате окисления атома азо-

та, входящего в состав аминокислоты L-аргинина под действием трех изоферментов — NO-синтаз (NOS). NOS экспрессируются либо генетически, конститутивно (сNOS — конститутивная; pNOS — нейрональная и eNOS — эндотелиальная), либо после стимуляции цитокинами (iNOS — индуцибельная). pNOS и eNOS, регулируемые ионами  $Ca^{2+}$ , вовлечены в физиологический контроль нейрональной и сосудистой функции соответственно [1, 13]. eNOS является  $Ca^{2+}$ -зависимой и синтезирует NO в небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . iNOS является  $Ca^{2+}$ -независимым изоферментом. Под воздействием провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изучены фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), цитокины IL-6, IL-1 $\beta$ , интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ) и трансформирующий фактор роста бета (ТФР- $\beta$ ), запускается генная транскрипция iNOS и начинается синтез NO [4, 16].

Принимая во внимание универсальность системы NO, необходимо оценить ее значимость при патологии волос. В доступной литературе недостаточно работ, посвященных проблеме патофизиологической роли системы NO, ее диагностическим аспектам при ГА, что и определило цель работы.

### Материалы и методы

Обследовано 36 больных с различными формами ГА в возрасте от 18 до 58 лет, из них 14 мужчин и 22 женщины. Подавляющее большинство пациентов (27) были в активном трудоспособном возрасте (25–45 лет). Контрольную группу составили 10 здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

У всех пациентов был собран детальный анамнез заболевания (дебют, характер течения болезни, количество и продолжительность эпизодов и ремиссий, возможная связь с сопутствующей патологией (атопия, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания), проведенное лечение). Дебют ГА отмечался у пациентов в возрасте от 4 до 47 лет. Средний возраст начала патологического процесса составил 15,8 года, продолжительность заболевания — от 3–4 недель до 11 лет.

Диагноз устанавливали на основании клинической картины и данных инструментально-диагностического обследования. Методы клинико-лабораторной диагностики соответствовали единому плану, который предусматривал общий осмотр больного, общепринятые лабораторные анализы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), по показа-

ниям — исследование щитовидной железы, консультация специалистов смежных специальностей, биопсия кожи головы. Дерматоскопическое исследование проводили при помощи компьютерно-диагностической программы и видеодерматоскопического оборудования Aramo SG (Корея), которое позволяет получать изображение при увеличении 60 и 200. Исследование включало определение основных дерматоскопических признаков ГА («желтые точки», «черные точки», дистрофичные волосы в форме «восклицательного знака», псевдовеллюсные (миниатюризованные) волосы) [9]. Степень потери волос у больных оценивали с применением критериев измерения показателей тяжести ГА на коже головы S0–S5, предложенных Olsen et Canfield (1999) [14].

Содержание NO в плазме крови определяли по уровню его стойких метаболитов — нитритов ( $NO_2$ ) и нитратов ( $NO_3$ ). После осаждения белков сыворотки крови  $NO_3$ , образовавшийся из NO в водной среде, восстанавливался в  $NO_2$ , который реагировал с компонентами реактива Griess (N-1-нафтилэтилен-диаминхлорида). Оптическую плотность образовавшегося комплексного соединения оценивали спектрофотометрически при длине волны 520 нм. Метод определения общей (суммарной) активности NOS основан на фотометрическом выявлении повышения уровня продукта ферментативной реакции  $NO_2$ , которые определяют в кислой среде с помощью реактива Griess. Активность конститутивной изоформы фермента определяли по разности общей и индуцибельной NOS [5, 8]. За двое суток до исследования больным назначали специальную диету с целью предотвращения пищевой контаминации нитратами и нитритами.

### Результаты и обсуждение

При наружном осмотре у больных ГА определяли локализацию очагов и их количество. По клиническим формам с учетом критериев измерения показателей тяжести пациенты распределялись следующим образом: 1) легкая степень тяжести — локальное выпадение волос (менее 25 %): S1 — 8 человек; 2) средняя — клинические формы в виде субтотальной алопеции, включая офиказис: S2–S4a — 14 человек (S2 (25–49 % потери волос) — 4, S3 (50–74 % потери волос) — 4, S4a (75–95 % потери волос) — 6); 3) тяжелая степень тяжести — субтотальная форма (потеря волос 96–99 %): S4b — 6; тотальная (100 % отсутствие волос на волосистой части головы) и универсальная алопеция (100 % отсутствие волос на голове, лице и туловище): S5 — 8 человек.

Активная стадия патологического процесса наблюдалась у 17 пациентов. Легкая степень тяжести — у 3, средняя и тяжелая — у 8 и 6 больных соответственно. Хроническая стадия заболевания диагностирована у 19 пациентов, среди которых легкая степень тяжести ГА отмечена у 5, средняя и тяжелая у 6 и 8 больных соответственно.

Пациенты с активной стадией заболевания жаловались на усиленное выпадение волос, сопровождающееся формированием очагов облысения, субъективно ощущались симптомы в виде умеренного зуда, жжения, чувства «ползания мурашек» на коже, где позже формировались очаги алопеции. При клиническом осмотре отмечены очаги облысения с четкими границами, слегка гиперемизированные, в самих очагах и по краю — волосы, обломанные на высоте 1–2 мм; при ручной эпиляции волос на границе очагов выявлялась зона расшатанных волос шириной около 0,3–1,0 см, в которой легко эпилировались телогеновые или дистрофичные волосы, многократно расщепленные и обламывающиеся у основания их выхода из устья волосяного фолликула на поверхность кожи. Хроническая стадия ГА характеризовалась остановкой роста волос, субъективными жалобами, связанными с нарушением или изменением чувствительности кожи в очагах облысения. Клиническая картина заболевания имела более скудные симптомы: кожа в очагах облысения была обычной окраски и слегка гипотрофична, устья фолликулов не визуализировались, не было зоны расшатанных волос.

Изменение ногтевых пластинок по типу продольной исчерченности, точечных вдавлений, онихолексиса и онихолизиса встречались у 12 пациентов.

Дерматоскопическое исследование наибольшее количество «желтых точек» показало в активной стадии ГА ( $24,3 \pm 7,2$ ), достоверное уменьшение в 1,4 раза — при хронической стадии ( $16,5 \pm 7,3$ ). Аналогичная закономерность регистрировалась для дистрофичных волос ( $4,9 \pm 0,8$ ;  $1,4 \pm 0,2$ ) и «черных точек» ( $3,6 \pm 0,9$ ;  $1,6 \pm 0,4$ ). Веллусных волос не было у больных с прогрессирующим течением дерматоза, появлялись в хроническую стадию ( $1,4 \pm 0,2$ ).

Как показали исследования, суммарное содержание метаболитов эндогенного NO в плазме крови у больных ГА ( $50,22 \pm 2,34$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) было повышено по сравнению с данными контрольной группы ( $38,49 \pm 2,75$  мкмоль/л). Выявлено повышение содержания  $\text{NO}_3$  ( $46,76 \pm 2,41$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ), увеличение активности iNOS ( $142,37 \pm 18,22$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,01$ ), установлена тенденция к снижению уровня  $\text{NO}_2$  ( $3,86 \pm 0,24$  мкмоль/л;  $p > 0,05$ )

при уменьшении активности cNOS ( $16,46 \pm 1,2$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,05$ ) в плазме крови больных ГА относительно показателей у здоровых лиц ( $\text{NO}_2$  —  $4,25 \pm 0,46$  мкмоль/л,  $\text{NO}_3$  —  $34,42 \pm 2,04$  мкмоль/л, iNOS —  $62,49 \pm 7,64$  пмоль/(мин · мг белка), cNOS —  $32,18 \pm 3,62$  пмоль/(мин · мг белка)).

Анализ содержания NO при различных клинических проявлениях дерматоза выявил его зависимость от степени активности патологического процесса и степени тяжести заболевания. У пациентов, которые имели признаки активности дерматоза, более значительно повышалась концентрация NO ( $78,46 \pm 6,48$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями больных с неактивными проявлениями ГА ( $29,45 \pm 5,32$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Увеличение метаболитов NO в активную фазу дерматоза происходило за счет  $\text{NO}_3$  ( $75,85 \pm 2,15$  мкмоль/л), уровень которого достоверно превышал значения показателей контрольной группы ( $p < 0,01$ ). В то же время наблюдалось увеличение доли  $\text{NO}_2$  ( $2,14 \pm 0,36$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Обращает внимание факт снижения активности iNOS при прогрессирующем течении ГА ( $265,62 \pm 24,15$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,01$ ) по сравнению с таковым в случаях неактивного процесса ( $66,32 \pm 7,54$  пмоль/(мин · мг белка)), когда значение iNOS приближалось к показателям здоровых лиц. При этом уровень cNOS, напротив, снижался как при активной ( $12,25 \pm 1,48$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,01$ ), так при хронической стадии болезни ( $19,44 \pm 1,86$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,05$ ).

При легкой степени тяжести ГА содержание метаболитов NO в плазме крови не отличалось от показателей здоровых лиц, отмечалась тенденция к повышению активности iNOS ( $68,49 \pm 8,12$  пмоль/(мин · мг белка);  $p > 0,05$ ) при неизменной активности cNOS. У больных ГА средней степени тяжести отмечено повышение уровня  $\text{NO}_3$  ( $59,62 \pm 2,87$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) и активности iNOS ( $179,15 \pm 18,32$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,01$ ), снижение активности cNOS ( $18,46 \pm 1,74$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,05$ ) и концентрации  $\text{NO}_2$  ( $3,02 \pm 0,28$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) относительно показателей контрольной группы. У больных с тяжелым течением ГА наблюдалось максимальное снижение уровня активности cNOS ( $15,84 \pm 1,65$  пмоль/(мин · мг белка);  $p < 0,01$ ) в сравнении с его значением у здоровых лиц, содержание метаболитов NO и активность iNOS достоверно не отличались от таковых у больных ГА средней степени тяжести.

Выявленные изменения эндогенной продукции NO свидетельствуют о непосредственном вовлечении их в механизмы формирования ГА.

Исследования позволили показать как общие закономерности, так и особенности функционирования системы NO при дерматозе. Необходимо отметить наиболее значимые нарушения изучаемых показателей у пациентов, которые имели признаки активности ГА, что особенно информативно в случае отсутствия изменений других острофазовых реакций.

В ряде научных исследований была доказана важная роль гиперпродукции цитокинов IL-2, IL-1β, ФНО-α и ИФН-γ в ингибировании и прекращении роста волосяного фолликула при ГА, известно их активирующее влияние на индукцию iNOS [3, 11]. Под влиянием иммуногенных и провоспалительных стимулов происходит экспрессия гена, ответственного за синтез iNOS. Можно полагать, что в активной стадии патологического процесса у пациентов существенное повышение эндогенного NO, гиперпродукция NO<sub>3</sub> обусловлены активацией iNOS. В высоких концентрациях NO оказывает не регуляторное, а цитотоксическое действие, с инициацией апоптотических механизмов, деструктивных процессов, обуславливающих усугубление проявлений аутоиммунного характера [1, 12, 16]. NO способен инициировать усиленный синтез проапоптотического белка p53. По мнению многих авторов, повышенный апоптоз в волосяных луковицах при ГА обусловлен аутоиммунными процессами и представляет собой динамическую систему, которая может активироваться различными факторами. Нитрирование белков при участии NO повышает их антигенность, что также способствует аутоиммунным процессам, которые определяют патогенез ГА [3, 4, 10].

Активность iNOS сохраняется длительный период, и количество NO, синтезированного таким образом, значительно превышает количес-

тво NO, выработанного с участием конститутивного изофермента NOS, особенно в условиях его недостатка, который был выявлен у пациентов в этом исследовании. Избыток NO подавляет активность eNOS, повреждает эндотелиальные клетки, нарушает нормальную функцию эндотелия сосудов и, соответственно, может влиять на физиологическую конверсию волосяного фолликула, приводя к его морфологической перестройке [2, 7, 15]. Аномальные эндотелиоциты капиллярной сети наряду с клетками волосяного сосочка, кератиноцитами матрикса и коркового вещества корня волоса, меланоцитами волосяной луковицы также являются ключевыми клетками-мишенями для развития ГА [6]. Дефицит NO в хроническую стадию ГА обуславливает потерю протекторных свойств этого соединения.

### Выводы

Таким образом, выявленный дисбаланс в системе NO указывает на возможность NO-зависимых механизмов развития патологического состояния при ГА. Изменяющаяся активность окислительного метаболизма L-аргинина у больных ГА сопровождается разнонаправленными изменениями показателей: уменьшением содержания NO<sub>2</sub> и активности cNOS, повышением уровня NO<sub>3</sub> и активности iNOS (особенно при прогрессировании заболевания), выраженным дефицитом NO<sub>2</sub> и cNOS при хронической стадии патологического процесса. Дальнейшее углубленное изучение роли NO в процессах ангиогенеза, апоптоза, иммунонейроэндокринных нарушениях у больных ГА будет способствовать не только пониманию потенциальных механизмов заболевания, но и послужит ключом к созданию методов лечебного воздействия, направленных на разрыв патологических путей.

### Список литературы

1. Богдановська Н.В., Коцюрба А.В., Маліков М.В. Особливості обміну аргініну й синтезу оксиду азоту в юнаків при адаптації до фізичних навантажень у тренувальному та змагальному періодах // *Фізіол. журн.*— 2011.— Т. 57, № 1.— С. 45—53.
2. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии.— *Х.*, 2006.— 96 с.
3. Гаджигороева А.Г., Коган Е.А., Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездовой алопеции // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2010.— № 2.— С. 23—31.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. 2-е издание.— М., 2011.— 376 с.
5. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в крови // *Клин. лабор. диагностика.*— 2005.— № 6.— С.15—18.
6. Олисова О.Ю., Верхогляд И.В., Гостроверхова И.П. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении очаговой алопеции // *Рос. журн. кожн. и венер. болезней.*— 2010.— № 1.— С. 48—52.
7. Потекаев Н.Н., Коган Е.А., Гаджигороева А.Г. и др. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездовой алопеции с учетом активности заболевания // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2010.— № 5.— С. 103—108.
8. Титов В.Н., Масенко В.П., Кузнецова Т.Н. и др. Определение оксида азота в сыворотке и плазме крови человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Биомед. хим.*— 2003.— № 6.— С. 597—603.
9. Ткачев В. Методы дифференциальной диагностики алопеций // *Эстет. медицина.*— 2009.— Т. VIII, № 3.— С. 298—303.
10. Фомченко Ю.А. Распределение факторов роста и цитокинов в волосяных фолликулах и их микроокружении в норме и при гнездовой алопеции // *Вестн. Витебского госуд. мед. университета.*— 2007.— Т. 6, № 2.— С. 19—24.
11. Arakawa S., Hatano Y. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear

- cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis // *Atch. Dermatol.*— 2007.— Vol. 298, N 8.— P. 397—401.
12. Antosova M., Plevkova J., Strapkova A., Buday T. Nitric oxide—important messenger in human body // *Open J. Mol. Integrat. Physiol.*— 2012.— Vol. 2— P. 98—106.
  13. Napoli C., Ignarro L.J. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases // *Arch. Pharm. Res.*— 2009.— Vol. 32, N 8.— P. 1103—1108.
  14. Olsen E., Hordinsky M.K., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 440—447.
  15. Gong L., Pitari G.M., Schulz S., Waldman S.A. Nitric oxide signaling: systems integration of oxygen balance in defense of cell integrity // *Curr. Opin. Hematol.*— 2004.— Vol. 11, N 1.— P. 7—14.
  16. Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Misra M. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology // *J. Biomed. Biotech.*— 2004.— Vol. 4.— P. 227—237.

I.M. Сербіна

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## Особливості метаболізму азоту оксиду при гніздовій алопеції

Оксид азоту (NO) є універсальним вторинним клітинним месенджером, який опосередковує фундаментальні функції з міжклітинної комунікації, імунологічного захисту, вазодилатації. Враховуючи універсальність системи NO, метою роботи стала оцінка її патофізіологічної ролі при гніздовій алопеції (ГА).

**Матеріали та методи.** Обстежено 36 хворих з різними формами ГА у віці від 18 до 58 років, з них 14 чоловіків і 22 жінки. Дебют ГА варіював у широких вікових межах — від 4 до 47 років. Середній вік початку патологічного процесу склав 15,8 року, тривалість захворювання — від 3—4 тиж до 11 років. Ступінь активності ГА визначали за тривалістю захворювання і даними клінічного огляду, дерматоскопічної картини. Ступінь втрати волосся у хворих оцінювалася із застосуванням критеріїв вимірювання показників тяжкості ГА на скальпі S0—S5 (Olsen et Canfield). Метаболіти NO (нітриди (NO<sub>2</sub>) і нітрати (NO<sub>3</sub>)), активність індукційної NO-синтази (iNOS) і конститутивної NO-синтази (cNOS) визначали в сироватці крові біохімічним методом.

**Результати та обговорення.** Встановлено зміну активності окисного метаболізму L-аргініну, що супроводжується зменшенням вмісту NO<sub>3</sub> і активності cNOS, підвищенням рівня NO<sub>2</sub> і активності iNOS при середньому і важкому ступені перебігу дерматозу (S3—S5), при прогресуванні захворювання; дефіцитом NO<sub>3</sub> і зниженням активності cNOS при незмінній функції iNOS у хворих із хронічною стадією патологічного процесу. Ступінь порушень стану системи NO знаходиться в найбільшій залежності від активності дерматозу.

**Висновки.** Визначення показників системи NO може бути додатковим лабораторним критерієм прогресування патологічного процесу, а також ключем до створення методів лікувального впливу, спрямованих на розрив патологічних шляхів при ГА.

**Ключові слова:** гніздова алопеція, патогенез, система азоту оксиду.

I.M. Serbina

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

## Features of metabolism of nitric oxide in case of alopecia areata

Nitric oxide (NO) is a universal secondary cellular messenger. It mediates the fundamental functions of cell communication, immune defense and vasodilation. Considering the versatility of NO, the purpose of the research was the assessment of its pathophysiological role in alopecia areata (AA).

**Materials and methods.** The study involved 36 patients with different forms of AA aged from 18 to 58 years, including 14 males and 22 females. The debut of AA varied over a wide age range — from 4 to 47 years. The average age when the pathological process begins is 15.8 years, the duration of disease is from 3—4 weeks to 11 years. The level of AA activity was estimated by the duration of the disease, the clinical examination results and dermatoscopic picture. The degree of hair loss in patients was assessed using the criteria of AA severity measurement on the scalp S0—S5 (Olsen et Canfield). NO metabolites (nitrites (NO<sub>2</sub>) and nitrates (NO<sub>3</sub>)), the activity of inducible NO-synthase (iNOS) and of the constitutive NO-synthase (cNOS) were determined in the blood serum using biochemical method.

**Results and discussion.** We detected the change of activity of the oxidative metabolism of L-arginin with the progress of illness, which was accompanied by the reduction of NO<sub>3</sub> level and cNOS activity, the rise of NO<sub>2</sub> level and iNOS activity in case of moderate and severe course of dermatosis (S3—S5), deficit of NO<sub>3</sub> and reduction of cNOS activity without change of function of iNOS in patients with chronic stage of pathologic process. The degree of NO system impairment is most dependent on the activity of dermatosis.

**Conclusions.** Determination of indexes of NO system can be an additional laboratory criterion of progression of the pathological process and the key to creation of methods of medical treatment aimed at the gap of pathological pathways in case of AA.

**Key words:** alopecia areata, pathogenesis, nitrogen oxide system.

**Дані про автора:**

Сербіна Інеса Михайлівна, к. мед. н., доцент кафедри дерматовенерології  
61036, м. Харків, вул. Морозова 2, МШВД № 2. Тел. +380503642560. E-mail: serbinaim@gmail.com

В.В. Шухтін<sup>1</sup>, В.С. Гойдик<sup>2</sup>, Б.А. Насібуллін<sup>1</sup>, А.І. Гоженко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса

<sup>2</sup> Одеський обласний центр з профілактики і боротьби зі СНІДом

## Характер морфологічних змін шкіри та слизової оболонки у хворих з ВІЛ/СНІДом

Проблема ВІЛ/СНІДу — одна з головних глобальних проблем у світі. Ураження шкіри та слизових оболонок у хворих на ВІЛ/СНІД часто є одним з перших клінічних виявів ВІЛ-інфекції.

**Мета роботи** — виявити й проаналізувати характер морфологічних змін шкіри та слизової оболонки у хворих на ВІЛ/СНІД.

**Матеріали та методи.** Проводили дослідження змін будови шкіри та її придатків у біоптатах шкіри обличчя 25 хворих на СНІД, які проходили лікування в Одеському обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

**Результати та обговорення.** Виявлено зміни структурно-функціональної організації шкіри у вигляді: порушень сітчастості структури дерми, переважання колагену в складі її волокон, появи амілоїдних включень. В епідермісі порушується пошарова диференціація клітин; збіднюється судинна система і з'являються периваскулярні муфти з лімфоїдних елементів. У придатках шкіри спостерігається пригнічення пошарової диференціації елементів волосся; формування лімфоїдних муфт навколо потових залоз та їх протоків.

**Висновки.** Порушення процесів диференціації клітин шкіри при ВІЛ, збіднення судинного русла та порушення білкового обміну в цих умовах призводить до змін структурно-функціональної організації шкіри, що унеможливає виконання шкірою своїх функцій.

### Ключові слова

ВІЛ/СНІД, шкіра, волосся, слизові оболонки, диференціація клітин.

Проблема ВІЛ/СНІДу — одна з глобальних у світі. За даними ВООЗ, за останніх три десятиліття ВІЛ забрав більше ніж 25 мільйонів людських життів. Це одна з основних інфекційних причин смерті. У 2011 році у світі налічувалося приблизно 34,2 мільйона людей з ВІЛ [3–5, 7, 10].

Україна є однією з епідеміологічно несприятливих країн європейського континенту за поширенням ВІЛ-інфекції [9]. Останнім часом серед наслідків ВІЛ-інфекції все частіше називають ураження шкіри і слизових оболонок різноманітними опортуністичними інфекціями [1, 2, 6, 8]. Відомо, що ураження шкіри і слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом часто є одним з перших клінічних виявів ВІЛ-інфекції, які також обтяжують перебіг захворювання. Таким чином, зміни шкіри відіграють важливу роль у розвитку і перебігу інфекційного процесу при ВІЛ-інфекції. Однак у літературі не визначено особливостей морфофункціонального стану шкіри у хворих з ВІЛ/СНІДом.

Мета роботи — виявити і проаналізувати характер морфологічних змін шкіри та слизової оболонки у хворих з ВІЛ/СНІДом.

### Матеріали та методи

Матеріалом дослідження є дані дослідження біоптатів шкіри обличчя і слизової оболонки твердого піднебіння без ознак патології у 25 хворих з ВІЛ/СНІДом, які проходили лікування в Одеському обласному центрі з профілактики і боротьби зі СНІДом, в яких під час обстеження захворювань шкіри не виявлено. Забір матеріалу виконували склеротомом з діаметром 2,5 мм. Біоптати отримували під місцевою анестезією (хлоретил) зі шкіри обличчя в ділянці зовнішнього слухового проходу (влична кістка або соскоподібний відросток). Біоптат твердого піднебіння отримували щипком після лідокаїнової анестезії відповідної ділянки. Отриманий матеріал фіксували 30 діб у 4 % розчині параформальдегіду. Після цього матеріал проводили через спирти висхідної концентрації і заливали

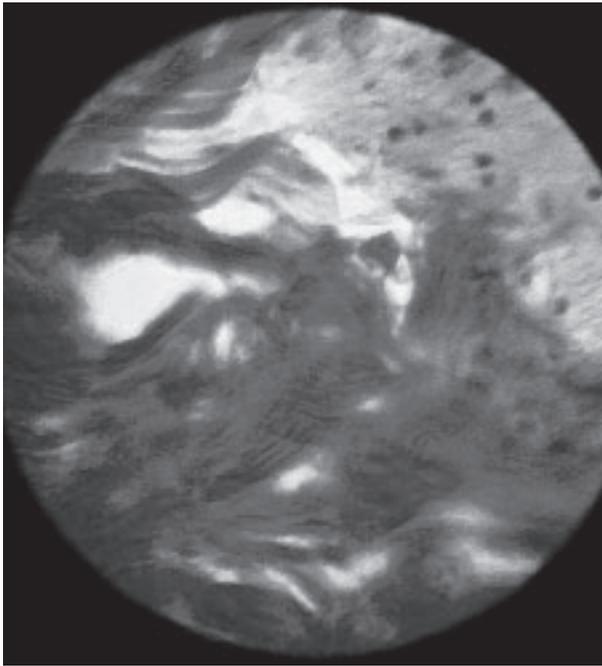


Рис. 1. Шкіра хворого на ВІЛ/СНІД

Власне шкіра. Неупорядковане розташування колагенових волокон, набряк, зменшення вмісту еластичних волокон. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 400

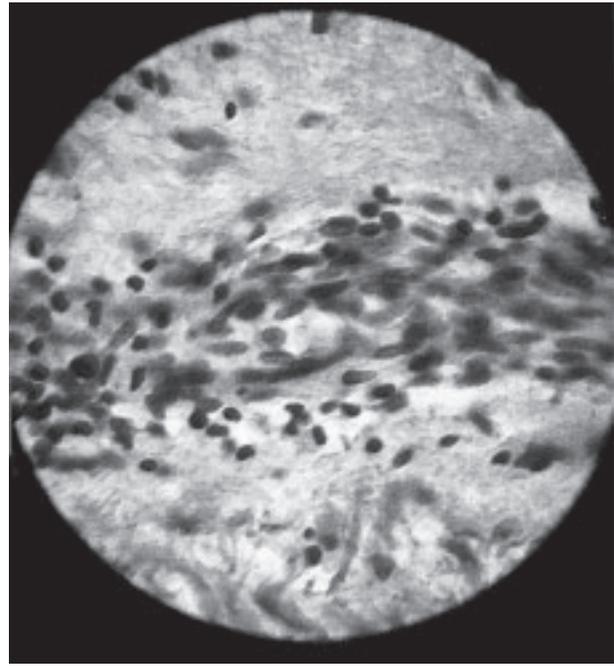


Рис. 2. Шкіра хворого на ВІЛ/СНІД

Судина власне шкіри в щільній лімфоїдній муфті. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 400

в целоїдин за загальноприйнятою методикою. З отриманих блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 7 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином та за Ван Гізоном з дозabarвленням фуксиліном. Отримані препарати досліджували під світловим мікроскопом (фірма Zeiss, модель Prima Star). Оцінювали вміст колагену, організацію волокнистої частини власне шкіри, стан і організацію епідермісу, структурні особливості волосся, волосяного каналу, сальних залоз.

### Результати та обговорення

Під час візуального макроскопічного дослідження шкіри не виявлено грубих змін. Шкіра сухувата, бліда, справляє враження стоншеної, спостерігаються дрібні вузлуваті нерівності, безболісні при пальпації.

Дослідження під мікроскопом показало у власне шкірі неупорядковано розташовані розсипчасті пучки фіброзних волокон, а також невеликі гомогенні яскраво-еозинофільні включення амілоїду. Під час дослідження препаратів, забарвлених за Ван Гізоном з дозabarвленням фуксиліном, виявляється переважно яскраво-малиновий колір, що свідчить про значне переважання колагенових волокон у структурі дерми (рис. 1). Крім того, частина волокон у пучках дерми із зернистим розпадом, багато фібробластів із соковитими збільшеними ядрами. У сосочковому шарі власне шкіри спостерігається менша кількість крово-

носних судин і щільний інфільтрат з лімфоїдних елементів різного ступеня зрілості навколо них, а стінки дрібних артерій найчастіше мають однорідну структуру (рис. 2). У товщі дерми визначаються вузлики з лімфоїдних елементів, фібробластів, епітеліоцитів. Вузлуваті утворення відрізняються щільністю розподілу, що формує їхні клітинні елементи. Для хворих характерна велика кількість високих сосочків у власне шкірі. Частота і розміри цих вузликів у кожного пацієнта індивідуальні.

Для потових залоз характерна лімфоїдна інфільтрація навколо залози та уздовж вивідного кровотоку (рис. 3), аденоцити невеликих розмірів зі щільними округлими ядрами в центрі, цитоплазма помірної тропності до барвників.

Для волосяних цибулин характерні 1–2-судинні петлі, оточені скупченням лімфоїдних елементів. У піхві волосини визначається різке потовщення стінки. Вся вона складається з клітин базального шару з округлими соковитими ядрами, сплюснення ядер до внутрішньої поверхні волосини немає (рис. 4). У самій волосині аж до її центру визначаються зернисті включення й мало змінені ядра.

В епідермісі пошарова організація збережена, однак кожен із шарів має низку істотних змін.

Базальний шар утворений двома рядами ядер, а місцями і великою їх кількістю. Ядра округлі, світлі з чітким гранулярно-волокнистим малюнком. На деяких ділянках розташу-

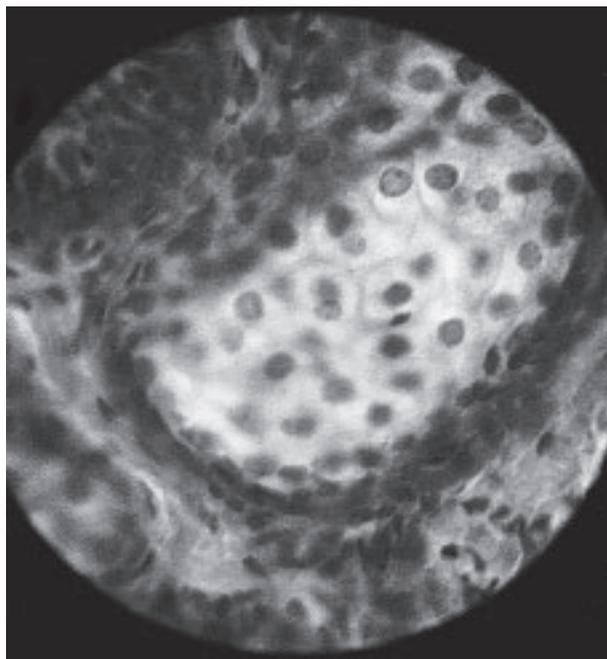


Рис. 3. **Шкіра хворого на ВІЛ/СНІД**  
Потова залоза, оточена муфтою лімфоїдних елементів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 400

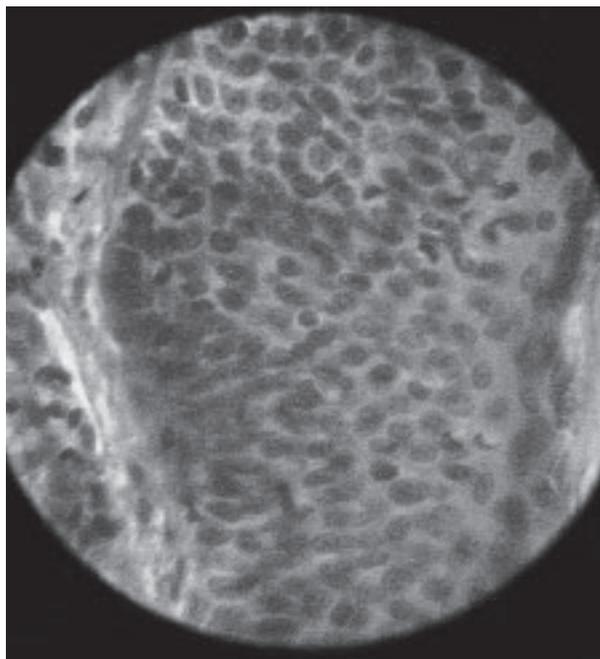


Рис. 5. **Шкіра хворого на ВІЛ/СНІД**  
Епідерміс з порушенням процесу диференціації клітинних елементів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 400

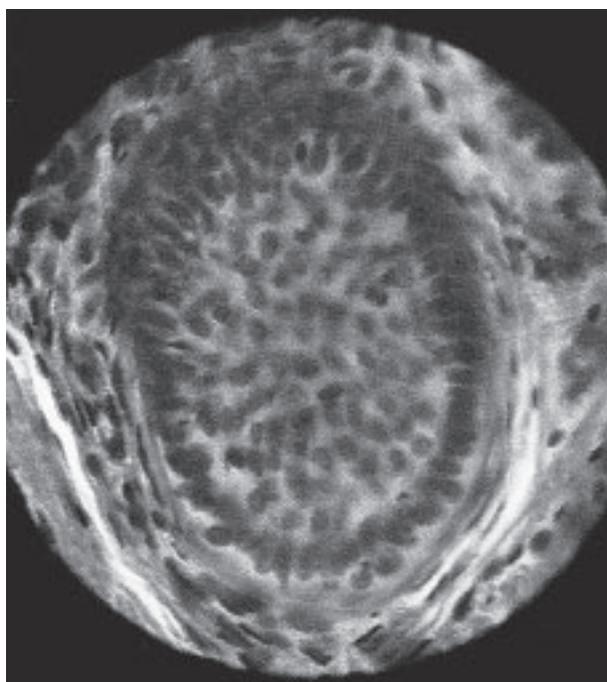


Рис. 4. **Шкіра хворого на ВІЛ/СНІД**  
Поперечний зріз волосини з порушенням диференціації клітинних елементів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 400

вання ядер базаліоцитів невідповідне. Меланоцити зустрічаються у край рідко. Шипуватий шар помірної ширини, ядра клітин розташовані доволі щільно, градієнт ущільнення ядер до поверхні виражений слабо. Зернистий шар містить значну кількість плоских ядер (рис. 5).

Кератиновий шар тонкий, волокна (пластини) розташовуються нещільно.

Під час візуального макроскопічного дослідження слизової оболонки твердого піднебіння спостерігається її блідість і тьмяність. Мікроскопічне дослідження біоптатів слизової оболонки твердого піднебіння показує збережену пошарову організацію плоского неороговілого епітелію, але зі змінами в кожному шарі. Отже, в глибокому шарі епітеліоцити розташовані безладно, місцями — в кілька рядів або навіть нагромаджено. Для поверхневих шарів характерна велика кількість округлих світлих великих ядер, пікнотичні ядра зустрічаються рідше, ніж у нормі. В епітелії слизової оболонки піднебіння визначається велика кількість лімфоцитів з доволі великими ядрами та різним малюнком хроматину.

Результати досліджень свідчать, що шкіра ВІЛ-інфікованих зазнає істотних змін, що загалом можна оцінити як зміни структурно-функціональної організації, зумовленої порушенням процесів диференціації клітинних елементів епідермісу і волосся. Разом з тим порушується стан судинної системи — зменшується кількість судинних петель і формуються периваскулярні муфти навколо судин, що своєю чергою впливає на трофіку тканин, зокрема стан білкового обміну (поява амілоїдних включень, переважання колагену), а це зумовлює розвиток дистрофічних процесів у шкірі. Крім того, зміни в потових залозах можуть зменшувати виведення з орга-

нізму метаболітів, а також зумовлювати порушення функції шкіри. Тобто у хворих з ВІЛ/СНІДом у шкірі та слизовій оболонці виникають пов'язані з перебігом основного захворювання структурно-функціональні зміни, які можуть зумовлювати особливості виникнення та перебігу захворювань шкіри.

## Висновки

Унаслідок ВІЛ-інфекції у шкірі порушуються процеси диференціювання клітин епідермісу і волосся, змінюється структурно-функціональна організація потових залоз, що супроводжується морфологічними особливостями будови слизової оболонки.

## Список літератури

1. Арифанов С.О., Сабиров Ч.Ю., Набиев Т.А. Дерматологические знаки у больного СПИДом // Клини. дерматол. и венерол.— 2005.— № 3.— С. 14—15.
2. Бабій Н.О., Щербінська А.М. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію // Інфекційні хвороби.— 2007.— № 2.— С. 23—25.
3. Белозеров Э.С., Змушко Э.И. ВИЧ-инфекция.— 2-е изд.— СПб: Питер, 2003.— 368 с.
4. Бойко А.Н., Прохоренко В.И. Социально-гигиенические, поведенческие и эпидемиологические характеристики мужчин, вовлеченных в коммерческий секс // Вест. дерматол. и венерол.— 2007.— № 4.— С. 26—28.
5. Гуменюк Р.В., Гойдик В.С., Горобець О.П., Гоженко А.І. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДом та захворюваності на хронічний пієлонефрит при ВІЛ-інфекції в Одеській області // Акт. пробл. трансп. медицини.— 2010.— № 1.— С. 110—113.
6. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Гудзиев Б.М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией— 15-летнее наблюдение // Тер. архив.— 2004.— Т. 76, № 4.— С. 18—20.
7. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция наступает // Тер. архив.— 2004.— № 4.— С. 9—11.
8. Проценко О.А. Особенности клиники и течения поверхностных микозов у ВИЧ-позитивных больных // Дерматол. та венерол.— 2007.— № 1.— С. 49—52.
9. Святенко Т.В., Шевченко О.П., Суремченко Н.С. та ін. Захворюваність ВІЛ-інфікованих хворих на дерматовенерологічну патологію в Дніпропетровському регіоні // Дерматол. та венерол.— 2008.— № 3.— С. 56—61.
10. Sexually transmitted infections HIV/AIDS programe. WHO/Europa syrvey on HIV/AIDS and antiretroviral therapy. 31 December.— Copengagen. WHO Regional office for Europe, 2007.

В.В. Шухтин<sup>1</sup>, В.С. Гойдык<sup>2</sup>, Б.А. Насибуллин<sup>1</sup>, А.І. Гоженко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГП «Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МЗ України», Одеса

<sup>2</sup>Одеський обласний центр профілактики і боротьби со СПИДом

## Характер морфологических изменений кожи и слизистой оболочки у больных с ВИЧ/СПИДом

Проблема ВИЧ/СПИДа является одной из главных глобальных проблем в мире. Поражение кожи и слизистых оболочек у больных ВИЧ/СПИДом часто является одним из первых клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

**Цель работы** — выявить и проанализировать характер морфологических изменений кожи и слизистой оболочки у больных ВИЧ/СПИДом.

**Материалы и методы.** Проводили исследования изменений строения кожи и ее придатков в биоптатах кожи лица 25 больных СПИДом, которые проходили лечение в Одесском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено наличие изменений структурно-функциональной организации кожи в виде: нарушений сетчатости структуры дермы, преобладания коллагена в составе ее волокон, появления амилоидных включений. В эпидермисе нарушается послойная дифференциация клеток; обедняется сосудистая система и появляются периваскулярные муфты из лимфоидных элементов. В придатках кожи наблюдается угнетение послойной дифференциации элементов волоса; формирование лимфоидных муфт вокруг потовых желез и их протоков.

**Выводы.** Таким образом, нарушение процессов дифференциации клеток кожи при ВИЧ, обеднение сосудистого русла и нарушение белкового обмена в этих условиях приводит к изменению структурно-функциональной организации кожи, что становится основой невозможности отправления кожей своих функций.

**Ключевые слова:** ВИЧ/СПИД, кожа, волос, слизистые, дифференциация клеток.

V.V. Shuhtin<sup>1</sup>, V.S. Goydyk<sup>2</sup>, B.A. Nasibullin<sup>1</sup>, A.I. Gozhenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SE «Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine of Ministry of Health Care of Ukraine», Odesa

<sup>2</sup>Odesa Regional Center for Prevention and Control of AIDS

## The nature of the morphological changes of the skin and mucosa in HIV/AIDS patients

HIV/AIDS is one of the major global challenges in the world. Lisions of skin and mucous membranes in HIV/AIDS patients are often one of the first clinical manifestations of HIV infection.

**The aim** of this study was to identify and analyze the nature of the morphological changes of the skin and mucosa in HIV/AIDS patients.

**Materials and methods.** Studies were conducted of changes in the structure of the skin and its appendages in skin biopsies of 25 patients with AIDS who were treated at the Odesa Regional Center for Prevention and Control of AIDS.

**Results and discussion.** The following structural and functional changes of skin have been revealed: damages of derma structure net, prevalence of collagen in its fibres, appearance of amyloid inclusions. Layer-by-layer differentiation of cells takes place in epidermis; vascular system becomes poor and perivascular muffs of lymphoid elements appear. In the appendages of skin, suppression of layer differentiation of a hair elements and formation of muffs around sweat glands and their ducts take place.

**Conclusions.** Disturbances of skin cells differentiation at HIV, impoverishment of vascular channel and disturbances of lipid metabolism at these conditions lead to changes of structural and functional organization of skin, which prevents the latter from fulfillment of their functions.

**Key words:** HIV/AIDS, skin, hair, mucosa, cell differentiation.

---

**Дані про авторів:**

**Шухтін Вадим Вікторович**, к. мед. н., ст. наук. співр. ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», дерматовенеролог вищої категорії

**Гойдик Віктор Степанович**, к. мед. н., зав. стаціонарного відділення Одеського обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІДом

**Насібуллін Борис Абдулаєвич**, д. мед. н., проф., головн. наук. співр. ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

**Гоженко Анатолій Іванович**, д. мед. н., проф., директор ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

65039, м. Одеса, вул. Канатна, 92. Тел. (048) 722-53-64, факс. (048) 728-14-52. E-mail: medtrans2@rambler.ru

О.В. Рай

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Вплив ультрафіолетової терапії на рівень уроканінової кислоти в шкірі при псоріазі

**Мета роботи** — визначити рівні уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірному екскреті хворих на псоріаз та дослідити вплив УФ-опромінення на ці показники.

**Матеріали та методи.** Забір шкірного екскрету для дослідження рівнів уроканінової кислоти й активності ферменту гістидази проведено методом В.А. Храмова (1999). В отриманих пробах визначали рівні досліджуваних показників на спектрофотометрі СФ-26 методом С.Р. Мардашева і В.А. Буробіна (1963) в авторській модифікації.

**Результати та обговорення.** Аналізуючи і підсумовуючи отримані дані про рівні уроканінової кислоти й активності ферменту гістидази в шкірному екскреті хворих на псоріаз, можна зробити висновок про істотне зниження показників порівняно з нормою. Рівень уроканінової кислоти зростав у випадках додаткового призначення УФ-опромінення порівняно з показниками пацієнтів, яким проводили лише базову терапію, але все ж таки залишався нижчим за норму. У хворих з літньою формою перебігу псоріазу, ймовірно, блокується гістидаза. Це є причиною низького рівня уроканінової кислоти і, як наслідок, постійної підвищеної фоточутливості шкіри.

**Висновки.** Результати досліджень вказують на велике значення рівнів уроканінової кислоти та активності ферменту гістидази в патогенезі псоріазу, що потрібно враховувати під час розроблення тактики комплексного індивідуалізованого лікування хворих на псоріаз. Також рівень уроканату відіграє визначальну роль у формуванні фоточутливості шкіри, на що дуже важливо звертати увагу, призначаючи різні види світлолікування.

## Ключові слова

Уроканінова кислота, гістидаза, імуносупресія, посередник УФ-індукованої імуносупресії.

Псоріаз — один з найпоширеніших хронічних дерматозів, що становить від 10 до 15 % всіх шкірних захворювань і в більшості випадків невиліковний [1, 2]. Протягом останніх 10 років спостерігається зростання захворюваності на псоріаз. Частішають випадки дебюту хвороби в молодому віці, збільшується кількість тяжких форм, що часто призводять до інвалідизації, зокрема псоріатичного поліартриту, псоріатичної еритродермії, ексудативного і пустульозного псоріазу, і навіть при легкому ступені тяжкості захворювання спостерігається суттєве погіршення якості життя пацієнтів [7, 8].

На сьогодні не існує єдиного універсального підходу до лікування псоріазу. Методи терапії дуже різноманітні і характеризуються різним за силою і спрямуванням впливом на локальні вияви дерматозу та макроорганізм [3, 8].

Останніми роками набули широкої популярності препарати, які мають потужний протизапальний та антипроліферативний ефекти. Такі препарати, як метотрексат, циклоспорин, на

думку деяких авторів, мають доволі добрий терапевтичний ефект [10, 12]. В основі механізму дії цих засобів, незважаючи на їхні відмінності, лежить імуносупресивний ефект. Проте на тлі терапії часто розвиваються побічні ефекти. Інколи ці препарати з урахуванням протипоказань не можна призначати хворим [3, 5]. Тому пошук ефективних засобів, що впливають на імунні механізми розвитку псоріазу, набуває особливої актуальності.

У світлі викладеного нашу увагу привернула імідазол-4-акрилова, або уроканінова (уроканат), кислота, що в нормі є у шкірі людини. Для уроканінової кислоти характерні певні структурні особливості, зокрема система подвійних зв'язків та імідазольного циклу, а найголовніше — можливість існувати у вигляді двох ізомерів. Саме це зумовлює широкий спектр її біологічної активності. Дослідження останніх років демонструють, що саме цис-уроканінова кислота є посередником УФО-індукованої імуносупресії [11, 14, 15]. При дії УФ-променів транс-ізомер кислоти пере-

Таблиця 1. Рівень уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірному екскреті хворих на псоріаз після лікування ( $M \pm m$ )

Група хворих	Рівень УРК, нмоль/см <sup>2</sup>	АГ, од.
Хворі, що отримали БТ + УФО (n = 58)	7,52 ± 0,34	6,34 ± 0,16
Хворі, що отримали лише БТ (n = 35)	5,76 ± 0,28	4,88 ± 0,13
Хворі з протипоказаннями до УФО (n = 21)	4,27 ± 0,61	3,64 ± 0,44

ходить у цис-ізомер, який і спричинює імуносупресивний і протизапальний ефекти [13, 16].

Мета роботи — визначити рівень уроканінової кислоти (УРК) та активності гістидази (АГ) у шкірному екскреті хворих на псоріаз та дослідити вплив УФ-опромінення на рівні цих показників.

### Матеріали та методи

У дослідженні використано забір шкірного екскрету методом В.А. Храмова [9]. Для цього брали шматочки хроматографічного паперу розміром 1 на 6 см, які змащували у розчиннику (дистильована вода) та прикладали за допомогою пінцета на бокову поверхню шиї пацієнта і витримували її до підсихання (3–4 хв). Саме хроматографічний папір у цьому випадку дає достовірні результати, тому що склад і товщина його в будь-яких ділянках однакові. Після підсихання смужки поміщали у пробірки з дистильованою водою на 30 хв. В отриманих пробах визначали рівень УРК та АГ на спектрофотометрі СФ-26 методом С.Р. Мардашева та В.А. Буробіна [6] в авторській модифікації.

### Результати та обговорення

Під час дослідження було обстежено 120 пацієнтів, у яких встановлено діагноз псоріазу, з них у 68 осіб (57 %) — в прогресуючій стадії, у 52 (43 %) — у стаціонарній стадії. Як контроль використано показники 20 практично здорових осіб-волонтерів без клінічних ознак соматичної патології.

У 78 (65 %) хворих ураження шкіри було поширеним з локалізацією псоріатичного висипу в ділянці волосистої частини голови, тулуба і кінцівок. У 24 (20 %) пацієнтів виявлено обмежений псоріатичний процес, зокрема в ділянці тулуба чи розгинальних поверхонь кінцівок, спостерігалося й окреме ураження волосистої частини голови (4 випадки (3,33 %)) чи долонь та підшов (3 (2,5 %)).

У дослідження включали і випадки ускладнених форм псоріазу, зокрема еритродермію, ексу-

датурну та артропатичну форми. Таких пацієнтів було 18 (15 %). З них в 11 (9,2 %) діагностовано артропатичний псоріаз, у 4 (3,33 %) — псоріатичну еритродермію, у 3 (2,5 %) артропатична та ексудативна форми поєднувалися.

У практично здорових осіб рівень УРК становив (9,43 ± 0,42) нмоль/см<sup>2</sup>. Показник АГ дорівнював (8,26 ± 0,34) од. Ці дані було взято за норму. В межах дослідної групи рівень уроканінової кислоти у хворих становив (3,72 ± 0,99) нмоль/см<sup>2</sup>, а активність ферменту гістидази — (3,21 ± 0,67) од. Аналізуючи показники УРК та АГ в шкірному екскреті хворих на псоріаз можна зробити висновок про їх суттєве зниження порівняно з нормою.

Рівень уроканінової кислоти в шкірі, безумовно, залежить від активності ферменту гістидази, за допомогою якого відбувається синтез цієї кислоти з гістидину. Результатами дослідження було підтверджено чітку кореляцію рівня уроканату з активністю гістидази. Це дає підстави вважати, що причиною зниження рівня уроканату в шкірному екскреті хворих на псоріаз є низька активність ферменту гістидази, завдяки якому уроканінова кислота синтезується з амінокислоти гістидину в шкірі.

У процесі дослідження визначали рівень УРК та АГ до та після лікування у хворих, яким, окрім базової терапії (БТ), було призначено УФ-опромінення, і порівнювали результати з показниками пацієнтів, що отримували лише базову терапію і мали протипоказання до УФО, та з даними тих хворих, які приймали тільки базову терапію, але не мали протипоказань до УФО. Результати дослідження наведено в табл. 1.

Найвищий рівень УРК та АГ після лікування мали хворі, які, окрім базової терапії, отримували додатково УФ-опромінення. Показники у цій групі становили (7,52 ± 0,34) нмоль/см<sup>2</sup> та (6,34 ± 0,16) од. відповідно. Найнижчі результати були в пацієнтів, що отримали лише базову терапію, але мали протипоказання до УФО, — (4,27 ± 0,61) нмоль/см<sup>2</sup> та (3,64 ± 0,44) од. відповідно. У випадках проведення базової терапії без протипоказань у хворих до УФО отримано середні показники — (5,76 ± 0,28) нмоль/см<sup>2</sup> та (4,88 ± 0,13) од. відповідно.

Таким чином, після лікування показники покращилися у всіх трьох групах. Найкращих результатів досягнуто у випадках додаткового призначення пацієнтам УФ-опромінення, але все ж таки рівень УРК та АГ у них лишився нижчим за норму.

Під час дослідження визначали рівень УРК до та після лікування у хворих з різними клінічними формами псоріазу та порівнювали їх з почат-

ковими значеннями (у період загострення хвороби в перші дні перебування в стаціонарі). Результати дослідження наведено в табл. 2.

Рівень УРК не відрізняється у хворих з обмеженою та поширеною формами псоріазу після лікування, але можна спостерігати достовірну ( $p > 0,05$ ) різницю між показниками в межах однієї клінічної форми у хворих, яким було призначено лише базову терапію, та в пацієнтів, яким додатково проводили УФ-опромінення.

Під впливом базової терапії зростає рівень уроканінової кислоти, але позитивний ефект, вірогідно, пов'язаний із загальним покращенням та нормалізацією процесів диференціації та кераїнізації. Так само рівень УРК та АГ при псоріазі, можливо, знижується за рахунок патологічних процесів, що відбуваються у шкірі, внаслідок зрушення загальних регуляторних та біохімічних процесів, впливу певних цитокінів.

У випадках поєднання базової терапії з УФО під впливом УФ-променів відбувається стимуляція активності ферменту гістидази та збільшується синтез УРК з амінокислоти гістидину. Також під впливом УФО транс-ізомер уроканінової кислоти переходить у цис-ізомер, який спричинює місцеву та загальну імуносупресію, впливаючи таким чином на псоріатичні вогнища, тобто цис-уроқанінова кислота сприяє клінічному покращенню та стрімкішому настанню регресії.

На рисунку відображено узагальнені дані щодо початкових та отриманих після лікування показників хворих на псоріаз різних клінічних форм.

Отже, рівень УРК в екскреті зі шкіри хворих на псоріаз вищий у разі додаткового призначення УФ-опромінення порівняно з показниками хворих, яким проводили лише базову терапію, але все ж таки лишається нижчим за норму.

Також визначали рівень УРК та АГ після лікування та порівнювали з початковими показниками пацієнтів з різними типами перебігу псоріазу (табл. 3).

Значна частина обстежених пацієнтів – 91 (76 %) – мала зимовий тип перебігу дерматозу,

Таблиця 2. Рівень уроканінової кислоти в шкірному екскреті хворих на псоріаз різних клінічних форм до та після лікування ( $M \pm m$ )

Клінічна форма захворювання (n = 120)	Рівень УРК до лікування, нмоль/см <sup>2</sup>	Рівень УРК після лікування, нмоль/см <sup>2</sup>
Обмежена, БТ	4,68 ± 0,23	5,92 ± 0,04
Обмежена, БТ + UFO		7,56 ± 0,22
Поширена, БТ	4,16 ± 0,37	5,87 ± 0,39
Поширена, БТ + UFO		7,5 ± 0,18
Ускладнена, БТ	2,72 ± 0,64	3,94 ± 0,43
Група контролю (практично здорові)		9,43 ± 0,42

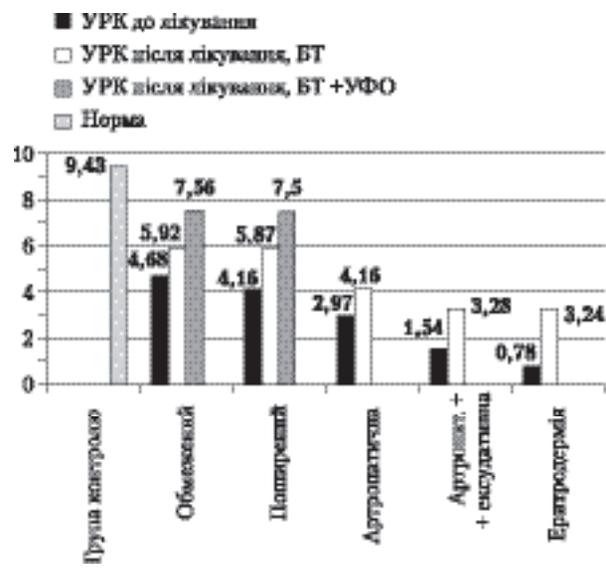


Рисунок. Рівень уроканінової кислоти в шкірному екскреті хворих на псоріаз до та після лікування

тобто захворювання загострювалося в осінньо-зимову пору року. Позасезонний тип мали 20 хворих (17 %). У 9 осіб (7 %) встановлено літній тип захворювання, загострення спостерігалися навесні та влітку.

Таблиця 3. Рівень уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірному екскреті пацієнтів з різними типами перебігу псоріазу в межах однієї клінічної форми (поширена форма, прогресуюча стадія до лікування та поширена форма, стаціонарна/регресуюча стадія після базового лікування) ( $M \pm m$ )

Тип перебігу	УРК до лікування, нмоль/см <sup>2</sup>	УРК після лікування, нмоль/см <sup>2</sup>	АГ до лікування, од.	АГ після лікування, од.
Зимовий	3,42 ± 0,32	5,76 ± 0,42	2,83 ± 0,36	5,06 ± 0,32
Літній	3,5 ± 0,04	3,49 ± 0,06	3,12 ± 0,12	3,14 ± 0,04
Позасезонний	3,48 ± 0,52	5,84 ± 0,28	3,12 ± 0,38	5,12 ± 0,56

Позитивна динаміка показників спостерігалася у хворих із зимовою та позасезонною формами перебігу псоріазу. У пацієнтів, що мали літню форму дерматозу, після лікування рівні УРК та АГ не змінилися.

Отже, можна припустити, що в пацієнтів з літньою формою перебігу псоріазу відбувається блокування ферменту гістидази, і це є причиною низького рівня уроканінової кислоти та, як наслідок, постійної підвищеної фоточутливості шкіри.

Таким чином, уроканінова кислота відіграє певну роль у формуванні фоточутливості шкіри, знижений її рівень є протипоказанням до прове-

дення УФ-терапії, яка може викликати загострення хвороби.

## Висновки

Аналіз результатів дослідження вказує на суттєве значення рівнів УРК та АГ в патогенезі псоріазу, що потрібно враховувати під час розроблення тактики комплексного індивідуалізованого лікування хворих на цей дерматоз. Також рівень УРК відіграє визначальну роль у формуванні фоточутливості шкіри, на що дуже важливо зважати перед призначенням різних видів світлолікування.

## Список літератури

1. Бутов Ю.В., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом // Рус. журн. кожн. и венер. болезней.— 1999.— № 6.— С. 24—26.
2. Вайс В.В. Вивчення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз // Інфекційні хвороби.— 2006.— № 4.— С. 60—61.
3. Воцель Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита // Дерматолог.— 2010.— № 1.— С. 47—56.
4. Калужная Л.Д., Федотов В.П., Губский Ю.И., Дзюбак Е.В. Фармакотерапевтический справочник для дерматовенеролога.— К.: Продюсерский центр «Плеяда», 1999.— 256 с.
5. Кузнецов А.В. Лечение вульгарного псориаза иммунологическими препаратами // Дерматолог.— 2010.— № 1.— С. 63—69.
6. Мардашев С.Р., Буробин В.А. Обнаружение уроганиназы в крови при отравлении четыреххлористым углеродом // Вопр. мед. химии.— 1963.— № 9.— С. 93—94.
7. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // Дерматология.— 2010.— № 4.— С. 3—8.
8. Степаненко В.І. Дерматология, венерология.— К.: КІМ, 2012.— 157 с.
9. Храмов В.А. Экскреция аминокислот через кожные покровы // Клин. лаб. диагностика.— 1999.— № 10.— С. 20—22.
10. Dogra S., Handa S., Kanwar A.J. Methotrexate in severe childhood psoriasis // *Pediatr. Dermatol.*— 2004.— Vol. 21.— P. 283—284.
11. Ishihara S. Clinical and experimental evaluation of urinary histidine derivatives as an index of folic acid metabolism // *J. Vitaminol.*— 1969.— Vol. 15.— N 4.— P. 291—304.
12. Kaur I., Dogra S., Kanwar A.J. Systemic methotrexate treatment psoriasis: further experience in 24 children from India // *Pediatr. Dermatol.*— 2008.— Vol. 25.— P. 184—188.
13. Kaneko K., Travers J.B., Matsui M.S. et al. Cis-Urocanic Acid Stimulates Primary Human Keratinocytes Independently of Serotonin or Platelet-Activating Factor Receptors // *J. of Inv. Dermatol.*— 2009.— Vol. 129, N 11.— P. 2567—2573.
14. McLoone P., Simics E., Barton A. An Action Spectrum for the Production of cis-Urocanic Acid in Human Skin in Vivo // *J. Inv. Dermatol.*— 2005.— Vol. 124, N 5.— P. 1071—1074.
15. Munif A., Vivienne E.R. Ultraviolet A (320—400 nm) Modulation of Ultraviolet B (290—320 nm) — Induced Immune Suppression Is Mediated by Carbon Monoxide // *J. of Inv. Dermatol.*— 2005.— Vol. 124, N 3.— P. 651—661.
16. Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system // *J. Photochem. Photobiol.*— 2001.— Vol. 63, N 1.— P. 28—40.

О.В. Рай

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев*

## Воздействие ультрафиолетовой терапии на уровень уроганиновой кислоты в коже при псориазе

**Цель работы** — определить уровни уроганиновой кислоты и активности гистидазы в каждом экскрете больных псориазом и исследовать влияние УФ-облучения на эти показатели.

**Материалы и методы.** Забор кожного экскрета для исследования уровня уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы проводился по методу, предложенному В.А. Храмовым (1999). В полученных пробах определяли уровни исследуемых показателей на спектрофотометре СФ-26 по методу С.Р. Мардашева и В.А. Буробина (1963) в авторской модификации.

**Результаты и обсуждение.** Анализируя и суммируя полученные данные об уровне уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы в каждом экскрете больных псориазом, можно сделать вывод о существенном снижении показателей по сравнению с нормой. Уровень уроганиновой кислоты возрастал при дополнительном назначении УФ-облучения по сравнению с показателями пациентов, которым проводили только базовую терапию, но все же оставался ниже нормы. У больных с летней формой течения псориаза, вероятно, блокируется гистидаза. Это является причиной низкого уровня уроганиновой кислоты и, как следствие, постоянной повышенной фоточувствительности кожи.

**Выводы.** Результаты проведенных исследований указывают на большое значение уровня уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы в патогенезе псориаза, что должно учитываться при разработке тактики комплексного индивидуализированного лечения больных псориазом. Также уровень уроканата играет определяющую роль в формировании фоточувствительности кожи, на что очень важно обращать внимание при назначении различных видов светолечения.

**Ключевые слова:** уроганиновая кислота, гистидаза, иммуносупрессия, посредник УФ-индуцированной иммуносупрессии.

O.V. Rai

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Exposure to ultraviolet therapy on the level of urocanic acid in the skin of psoriasis

**The aim** of the study was to determine the level of urocanic acid and activity of histidase in the skin excreta of patients with psoriasis and to study the effect of UV irradiation on the levels of these indicators.

**Materials and methods.** Fence of skin excreta for the investigation of the level of urocanic acid and histidase enzyme activity was performed using the method proposed by V.A. Khramov (1999). In the obtained samples, the levels of the parameters under study were measured on SF-26 spectrophotometer using S.R. Mardashev and V.A. Burobin's method (1963) with our own modifications.

**Results and discussion.** Analyzing and summarizing the obtained data on the level of urocanic acid and histidase enzyme activity in the skin excreta of patients with psoriasis, a conclusion can be made about the substantial decrease in the values of these parameters as compared to the norm. Urocanic acid level increased with supplemental UV irradiation as compared with the patients who received only the base treatment, but nevertheless remained low. In patients with a form of a summer course of psoriasis, histidase is probably blocked. This is the reason for low urocanic acid and, as a result, a constant elevated skin photosensitivity.

**Conclusions.** Analysis of the results of our research points to the importance of the level of urocanic acid and histidase enzyme activity in the pathogenesis of psoriasis, which should be taken into account when developing the tactics of comprehensive individualized treatment of patients with psoriasis. Also, the level of urocanic acid plays a decisive role in the formation of the photosensitivity of the skin, which should be brought to notice while prescribing various types of light therapy.

**Key words:** urocanic acid, histidase, immunosuppression, mediator of UV-induced immunosuppression.

---

### Дані про автора:

**Рай Ольга Володимирівна**, лікар-дерматовенеролог, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
E-mail: olga-ray@yandex.ru

С.А. Шураева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

## Иммуногенетические особенности у больных витилиго

**Цель работы** — изучить распределение антигенов системы HLA у больных витилиго и разработать методы системной и топической иммуномодулирующей терапии.

**Материалы и методы.** В статье представлены результаты типирования антигенов системы HLA у больных с различными формами витилиго и эффективность комбинированной системной и топической иммуномодулирующей терапии при указанном дерматозе.

**Результаты и обсуждение.** Выявлена ассоциация витилиго и различных ее форм с определенными антигенами гистосовместимости, что может влиять на эффективность лечения. Использование системной и топической иммуномодулирующей терапии имеет патогенетическое обоснование, выражающееся положительной динамикой витилигиозного процесса.

**Выводы.** Выявлены определенные антигены системы HLA (локус A: HLA-A9; A19; локус B: HLA-B7; B18; B21; B40; локус C: HLA-Cw1; Cw4), ассоциированные с витилиго и его клиническими формами, позволяющие прогнозировать эффективность и дальнейшее течение дерматоза. У больных витилиго обосновано применение системной и топической иммуномодулирующей терапии.

### Ключевые слова

Витилиго, антигены гистосовместимости, клиника, лечение.

Из группы дерматозов, объединенных общим названием «дисхромии», витилиго представляет наибольший интерес как с теоретической, так и с практической точки зрения. Витилиго встречается среди представителей всех рас, его популяционная частота составляет 0,14–10 % [1, 11, 13, 28, 30]. Несмотря на научные исследования, истинная причина возникновения витилиго остается загадкой, а методы лечения не всегда эффективны [2, 4, 7, 27]. Всевозрастающий интерес исследователей к проблеме дисхромии в последние годы вызван значительным увеличением количества больных витилиго во всех странах мира [1, 5, 12], например, в некоторых индийских штатах популяционная частота заболевания достигает 8,8 % [28].

Актуальность проблемы витилиго в значительной степени связана с его неблагоприятным влиянием на психоэмоциональный статус пациента. Так, дерматологический индекс качества жизни при витилиго составляет 4,95, что значительно меньше аналогичного показателя боль-

ных псориазом, акне, атопическим дерматитом [10].

К основным внешним факторам, провоцирующим возникновение витилиго, относят нервный стресс, раздражение кожи (постоянное трение, частое травмирование), чрезмерное солнечное облучение, химические агенты, к внутренним — различные инфекционные и токсические агенты. Окончательно сделать вывод о том, что причиной витилиго является патология внутренних органов — заболевания щитовидной железы, печени или, например, глистная инвазия, — не представляется возможным, поскольку витилиго при той или иной патологии диагностируют не чаще, чем в общей популяции. Убедительных данных о наследственности при витилиго тоже нет. Скорее всего можно предполагать наследственную передачу неких предрасполагающих факторов (иммунных, вегетативных), но не самого заболевания [1, 7, 27].

Следует подчеркнуть, что иммунная система активно участвует в процессах адаптации, обе-

спечивает саморегуляцию и динамическое равновесие, необходимое для нормальной жизнедеятельности организма, и все это определяется системой антигенов гистосовместимости [15, 22, 23, 25]. Указанная система, не будучи прямо вовлечена в патогенез заболевания, может служить своеобразным генетическим маркером, определяющим предрасположенность к развитию определенного заболевания, и расположенной вблизи локуса довольно обширной области HLA-системы на 6-й хромосоме человека [12, 13, 16, 19–21].

Необходимо отметить, что большинство обнаруженных ассоциаций антигенов HLA касаются болезней с такими общими чертами, как неясная этиология, отсутствие простой модели наследования, иммунологические нарушения. Поиск и тестирование специальных патогенетических маркеров, которые могли бы служить достаточно строгими критериями разграничения в пределах одного «нозологического спектра» самостоятельных клинико-генетических вариантов, в настоящее время рассматривается как важная научно-практическая задача [12, 13, 29].

Первое сообщение о распределении антигенов системы HLA у больных витилиго принадлежит R.V. Kachin и соавт. [21], которые указали на высокий относительный риск (RR) таких антигенов, как HLA-A1; HLA-A2; HLA-A31; HLA-B13. Было отмечено, что достоверное повышение антигена HLA-B13 наблюдается у больных витилиго с наличием антитиреоидных антител, что подтверждает взаимосвязь этого дерматоза с патологией щитовидной железы.

Таким образом, немногочисленные исследования, посвященные иммуногенетическим маркерам, указывают на определенную генетическую обусловленность витилиго [19, 21, 29]. По-видимому, указанные антигены гистосовместимости обуславливают самостоятельно или в комбинации с антигенами других локусов системы HLA детерминацию к указанному дерматозу. Можно предположить, что антигены не только системы гистосовместимости, но и всей системы HLA наряду с определенным влиянием факторов окружающей среды могут приводить к развитию витилиго, нередко имеющему семейный характер [12, 13, 19, 21].

Следует указать, что количество меланоцитов, тип синтезируемого меланина (эумеланин или феомеланин), а также равномерность распределения пигмента генетически детерминированы и определяют индивидуальный фототип кожи человека. Количество меланоцитов по отношению к кератиноцитам в эпидермисе может составлять от 1 : 4 до 1 : 10 [5]. У людей с темной

кожей (VI фототип) меланин распределен равномерно по всему эпидермису от базального слоя до рогового, в кератиноцитах — достаточно равномерно в виде крупных меланосом эллиптической формы, надежно закрывающих ядро клетки. В коже кавказоидов меланосомы сосредоточены преимущественно в базальном слое и располагаются не поодиночке, а в виде меланосомальных комплексов, окруженных общей мембраной.

Развитие депигментации обусловлено повышением количества и активности иммунокомпетентных клеток кожи — внутриэпидермальных макрофагов, лимфоцитов и мастоцитов. Особое значение здесь имеют явления краевой клеточной деструкции, в результате которой происходит гибель меланоцитов и наблюдаемое клинически центробежное распространение очагов поражения [6, 9, 26, 32].

Аутоиммунную теорию предложил в 1959 году A. Lorincz, обнаруживший у больных витилиго аутосенсibilизацию к собственным меланоцитам и тирозиназе. Согласно этой теории, существует два варианта развития витилиго. Один из них основан на наличии у пациента первичного дефекта в иммунной системе, ведущего к аутосенсibilизации с образованием антител против меланина, тирозиназы или меланинпродуцирующих клеток; другой — на первичном повреждении или перерождении меланоцитов в результате различных неблагоприятных воздействий, которые провоцируют образование патологически измененных субстанций с последующей аутосенсibilизацией [1, 3, 22, 23, 25]. Кроме того, отмечена взаимосвязь витилиго с другими дерматозами, в развитии которых ведущую роль играют патологические изменения в иммунной системе: псориаз, гнездная алопеция, склеродермия [24, 30].

В патогенезе витилиго важную роль играет активация Т-клеточного звена иммунной системы [7, 15, 22, 23], что проявляется повышенной экспрессией на клетках кожи активационных маркеров CD25 — рецептора интерлейкина-2 и HLA-DR, а также повышенным содержанием в очагах поражения CD4- и CD8-лимфоцитов. В витилигиозном очаге уровень CD8-лимфоцитов в эпидермисе коррелирует с количеством меланинсодержащих клеток, что свидетельствует о взаимосвязи нарушений процессов меланогенеза и миграции в кожу цитотоксических CD8-лимфоцитов. Кроме того, в очагах пораженной кожи при витилиго обнаружена значительно большая экспрессия фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) по сравнению с непораженной кожей вокруг и вне очагов поражения, а также кожей здоровых лиц. Повышение уровня ФНО- $\alpha$

вокруг меланоцитов изменяет не только Т-клетки, но и кератиноциты и фибробласты [15]. Можно предположить, что появление очагов витилиго является результатом исчезновения меланоцитов под действием вызванной ФНО- $\alpha$  индукции различных путей апоптоза с угнетением дифференцировки стволовых клеток меланоцитов. Следовательно, ФНО- $\alpha$  является ключевым фактором развития витилиго [26]. Кроме того, в крови больных витилиго была выявлена повышенная продукция моноцитами отдельных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), что усиливает миграцию эффекторных клеток и вызывает активацию В-клеток [25, 27, 30].

Следует указать, что при изучении биоптатов очагов витилиго выявляются повреждения кератиноцитов, клеток Лангерганса, меланоцитов, базальной мембраны, а также лимфоцитарные инфильтраты в эпидермисе и дерме. У больных витилиго выявляется повышенное количество как незрелых, так и зрелых дендритных клеток в эпидермисе и дерме, что свидетельствует о наличии в коже персистирующей антигенной детерминанты, стимулирующей активацию и созревание дендритных клеток и вызывающей вовлечение антигенпрезентирующих клеток в патологический процесс, что приводит к развитию каскада последующих Т-клеточных иммунных реакций [9].

Участие иммунных механизмов в патогенезе витилиго подтверждает эффективное применение иммуносупрессивной терапии с использованием системных и топических кортикостероидных препаратов [4, 7, 17, 18], а также различных иммуномодуляторов (инозин пранобекс, полиоксидоний).

Установлено, что витилиго представляет собой аутоиммунное расстройство с потерей кожей пигмента в результате патологических изменений, происходящих в меланоцитах [22, 23, 25]. Что касается патогенеза витилиго, то в настоящее время существует множество теорий, направленных на объяснение механизма развития этого дерматоза, и каждая из них имеет убедительные научные доказательства [1, 11, 27]. Витилиго обусловлено генетической предрасположенностью, некоторыми иммунными и биохимическими расстройствами [11]. Все эти данные явились основой различных теорий развития витилиго: генетическая, нейроэндокринная, аутоиммунная, аутодеструктивная, биохимическая (оксидативный стресс) [11, 27]. Теорию биохимических нарушений подтверждает ряд исследований [1, 3], в которых отмечено, что при витилиго важную роль играет дисбаланс между окисляющими воздействиями и антиоксидантной защитой кожи. Воздействие множества триггерных

факторов, к которым относится ультрафиолетовое излучение, психоэмоциональный стресс, изменения в периферической нервной системе, приводит к оксидативному стрессу, который ведет к повреждению меланоцитов и появлению депигментированных участков кожи вследствие избыточного накопления свободных радикалов, токсичных предшественников меланина или других веществ в эпидермисе в результате снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, таких как каталаза и тиреоидин редуктаза [27].

Целью исследования являлось изучение распределения антигенов гистосовместимости I класса у больных с различными формами витилиго.

### Материалы и методы

Было обследовано 104 больных (мужчин — 48, женщин — 56) витилиго в возрасте от 18 до 55 лет. Изучен анамнез жизни, заболевания, общий и локальный статусы пациентов (использована специальная карта обследования). Давность заболевания до 1 года отмечена в 6 (5,8 %) случаях, от 1 года до 5 лет — в 20 (19,2 %), от 5 до 10 лет — в 42 (40,4 %), более 10 лет — в 36 (34,6 %). Средняя продолжительность заболевания составила  $(9,7 \pm 0,2)$  года.

### Результаты и обсуждение

Распределение пациентов в зависимости от клинической формы витилиго было следующим: у 56 (53,8 %) больных диагностирована вульгарная форма (множественные, беспорядочно или симметрично расположенные депигментированные пятна любой локализации); у 38 (36,5 %) — акрофациальная (очаги на лице, конечностях); у 8 (7,8 %) — фокальная (одно или несколько пятен в одной области); у 2 (1,9 %) — сегментарная (пятна по ходу нерва или сплетения). Сочетание витилиго и невуса Сэттона установлено у 2 больных, депигментация волос бровей, волосистой части головы и ресниц (полиоз) — у 4 пациентов.

Очаги поражения характеризовались пятнами молочно-белого цвета с гладкой поверхностью и четкими границами размером от 3 мм до нескольких сантиметров в диаметре, разнообразными по форме и количеству. Контрастность в окраске очагов витилиго и видимо здоровой кожи варьировала в зависимости от фенотипа кожи (по классификации Фитцпатрика) и предшествующей инсоляции.

Субъективных ощущений в большинстве случаев не было. Лишь у 12 (11,5 %) пациентов отмечался зуд кожи, предшествующий появлению новых очагов витилиго. Следует отметить, что первый очаг витилиго у 14 (13,5 %) больных

локализовался на коже лица, у 48 (46,1%) — на конечностях, у 28 (26,9 %) — на туловище, у 14 (13,5 %) — на других участках общего покрова. Стабильное течение витилигинозного процесса наблюдалось у 10 (9,6 %) пациентов, быстро прогрессирующее — у 52 (50 %), медленно прогрессирующее — у 42 (40,4 %). Таким образом, более чем у 90 % больных отмечен прогрессирующий характер заболевания.

При изучении анамнеза заболевания установлено следующее: появление очагов витилиго после нервно-психического стресса отметили 78 (75 %) пациентов, изменения климато-географической зоны пребывания — 14 (13,5 %), механической травмы кожи — 6 (5,8 %). У остальных пациентов заболевание возникло «без видимых причин». Семейные формы витилиго диагностированы в 22 (21,2 %) случаях, а у 15 (14,4 %) обследованных витилиго сочеталось с другими дерматозами (псориаз, атопический дерматит, гнездная алопеция).

У всех больных витилиго было проведено типирование антигенов гистосовместимости микролимфоцитотоксическим методом Тerasаки и Маклелланда. Контрольную группу составили 200 практически здоровых лиц узбекской национальности.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Представленные данные указывают, что в общей выборке отмечается положительная ассоциация со следующими антигенами гистосовместимости: HLA-A9 (RR = 2,1); HLA-A19 (RR = 2,8); HLA-B7 (RR=3,4); HLA-B18 (RR = 3,7); HLA-21 (RR = 4,1); HLA-B40 (RR = 2,5); HLA-Cw1 (RR = 1,8); HLA-Cw4 (RR = 4,3).

У больных витилиго установлено различное распределение антигенов гистосовместимости в зависимости от клинической формы заболевания. Так, при фокальной форме дерматоза отмечалось достоверное повышение частоты таких антигенов системы HLA, как HLA-A9; HLA-B18; HLA-Cw4; при сегментарной — HLA-A2; HLA-B18; HLA-B40; HLA-Cw4, то есть при локализованных формах дерматоза разница заключается в повышении уровня антигенов HLA-A2; HLA-A9; HLA-B40, тогда как антигены HLA-B18 и HLA-Cw4 являются общими. При акрофациальной форме витилиго значительно повышается частота антигена HLA-A19: 70,8 % в сравнении с 30,9 % в общей выборке больных указанным дерматозом. Что касается антигенов локуса С, то при акрофациальной форме выявлено значительное повышение антигена HLA-Cw1 (64,2 и 18,5 % соответственно). Другие изученные антигены локуса С примерно одинаково распределя-

Таблица. Витилиго и антигены гистосовместимости

Антигены HLA	Контроль (n)	Больные витилиго (%)	Относительный риск
A1	14	12,1	0,7
A2	36	47,9	1,6
A3	26	11,2	0,5
A9	32	49,6	2,1
A10	16	10,4	0,5
A11	19	20,7	1,2
A19	2	4,7	2,8
A28	5	6,6	0,8
B5	16	11,7	0,9
B7	12	2,4	3,4
B8	10	8,5	0,8
B12	14	10,4	0,6
B13	18	29,9	1,9
B14	2	2,2	0,6
B15	6	4,8	0,7
B16	10	5,7	1,1
B17	8	6,8	0,6
B18	8	29,5	3,7
B21	10	38,2	4,1
B22	2	1,9	0,8
B27	6	2,4	1,9
B35	21	16,7	0,8
B40	19	33,8	2,5
Cw1	1	2,7	1,8
Cw2	4	5,9	0,8
Cw3	6	8,3	0,9
Cw4	18	44,5	4,3
Cw6	18	14,7	0,7

лись среди других форм витилиго. У больных витилиго вульгарной формы (53,8 %) отмечалось достоверное повышение частоты таких антигенов, как HLA-A9 (RR = 2,5); HLA-A19 (RR = 3,1); HLA-B18 (RR = 3,9).

Ранее все пациенты получали разнообразное лечение, включая ПУВА-терапию, принимали витамины, микроэлементы, множество наружных средств, главным образом кортикостероидных. В единичных случаях после проведенного

лечения отмечалось появление репигментации патологических очагов. В этой связи была проанализирована частота отдельных антигенов гистосовместимости, ассоциированная с эффективностью проводимого лечения.

Таким образом, были выделены две группы больных витилиго, которые рассматривали с позиций появления репигментации на патологически измененных участках кожи. Так, у пациентов с репигментацией очагов витилиго отмечалось достоверное снижение частоты антигенов HLA-B18 (33,2 % в сравнении с 59,2 % в общей выборке) и HLA-B40 (3,2 % в сравнении с 18,7 % в общей выборке). Кроме того, отмечено значительное повышение частоты антигена HLA-Cw3 (14,2 % в сравнении с 3,3 % в общей выборке) при витилиго. Обращает на себя внимание увеличение частоты антигена HLA-B8, который был значительно повышен (41,2 % в сравнении с 8,5 % в общей выборке) у больных с репигментацией очагов витилиго. У пациентов без репигментации отмечено значительное уменьшение частоты антигена HLA-B18 (3,2 % в сравнении с 29,5 % в общей выборке), в то время как частота антигенов HLA-B40 и HLA-Cw3 сохранялась на уровне данных общей выборки больных витилиго.

Таким образом, изучение антигенов системы HLA позволяет выявлять ассоциации не только с витилиго в целом, но и отдельными клиническими формами, вариантами течения патологического процесса. Установленные закономерности позволяют считать, что типирование антигенов гистосовместимости у больных витилиго с определенной долей вероятности позволяет прогнозировать характер течения заболевания, его преимущественные формы и выбор адекватной терапии.

Все больные были распределены на три группы: I группа (n = 36) получала комплексную терапию, в частности одним из современных системных иммуномодулирующих препаратов (курс лечения 15 дней), а также местно 0,1 % мазью такролимус; II группа (n = 36) принимала только системную иммуномодулирующую терапию (15 дней); в III группе (n = 32) пациентам

было назначено только наружное лечение 0,1 % мазью такролимус.

Результаты терапии оценивали по двум критериям: отсутствию признаков прогрессирования заболевания (через 1, 3, 6 мес и 1 год) после окончания лечения: динамике выраженности клинических проявлений по основному клиническому признаку — площади репигментации (фолликулярной или диффузной) до полного закрытия очагов.

Проведенный анализ результатов лечения указывал, что наибольший терапевтический эффект был достигнут у пациентов I группы, которым проводилась комбинированная системная и местная иммуномодулирующая терапия. В частности 29 из 36 (80,5 %) больных I группы наблюдения отмечали стабилизацию витилигиозного процесса: старые депигментированные пятна прекратили увеличиваться, новые очаги не появлялись. Клинические признаки восстановления пигментации наблюдались у 12 из 36 (33,3 %) больных I группы в виде точечной репигментации очагов.

## Выводы

Таким образом, механизмы предрасположенности к определенным заболеваниям, ассоциированные с антигенами гистосовместимости могут реализовываться за счет взаимосвязи между антигенами системы HLA и уровнем активности определенных субстанций иммунокомпетентных клеток, в первую очередь иммунорегуляторных. Следует подчеркнуть, что имеются жесткие связи между HLA-антигенами и выраженностью иммунных реакций в организме, так как главный комплекс гистосовместимости является центральным генетическим аппаратом функционирования иммунной системы. В этой связи для практической дерматологии предлагаются алгоритмы лечения больных с различными формами витилиго, в которых заложен принцип иммуномодулирующей (системной и топической) терапии, что позволяет добиваться высокого эффекта лечения у больных указанным дерматозом.

## Список литературы

1. Арифов С.С., Кабулов Ш.М., Саатов Б.Т. Современные аспекты этиологии и патогенеза витилиго: Методические рекомендации. — Ташкент, 2007. — 10 с.
2. Волнухин В.А., Самсонов В.А., Прошутинская Д.В., Харитонов Н.И. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия — новый эффективный метод лечения больных витилиго // Вестн. дерматол.— 2005.— № 3.— С. 36—38.
3. Диел К., Коляденко Е.В., Кравченко А.В. Витилиго: современное состояние проблемы. Новые этиологически обоснованные подходы к терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3.— С. 25—31.
4. Жаворонкова Е.В., Горностаева М.А., Корсунская И.М. Опыт применения элтамина в терапии витилиго // Клиническая дерматол. и венерол.— 2009.— № 4.— С. 9—12.
5. Забненкова О.В. Патология меланогенеза. Современные методы коррекции гиперпигментаций // Вестн. дерматол.— 2007.— № 5.— С. 74—78.
6. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Патоморфологическая картина пораженной кожи // Рос. журн. кож.-вен. заболеваний.— 2000.— № 1— С. 53—63.

7. Ломоносов К.М. Иммунопатогенез и терапия витилиго иммунокорректором неовиром // Рос. журн. кож.-вен. болезней. — 2010. — № 2. — С. 36—39.
8. Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., Жилова М.Б., Боровая О.В. Эффективность терапии больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером // Вестн. дерматол. — 2009. — № 4. — С. 68—73.
9. Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., Катунина О.Р., Резайкина А.В. О роли дендритных клеток в патогенезе витилиго // Вестн. дерматол. — 2010. — № 4. — С. 28—33.
10. Рахматов А.Б., Рахматов Б.Р. Псориаз — системное заболевание. — Ташкент, 2002. — 242 с.
11. Саатов Б.Т. Клинико-биохимическое исследование механизма развития витилиго и разработка патогенетического метода терапии // Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Ташкент, 2010. — 24с.
12. Adams S., Lowes M.A., O'Neill D.W. Lack of functionally active Melan-A-specific T cells in the blood of HLA-A2 + vitiligo patients // J. Invest. Dermatol. — 2008. — Vol. 128, N 8. — P. 1977—1980.
13. Ahanmi A., Al-Harhi F., Al-Bagami R. Association of HLA loci alleles and antigens in Saudi patients with vitiligo // Arch. Dermatol. Res. — 2006. — Vol. 298, N 7. — P. 347—352.
14. Arycan O., Koc K., Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients // Acta Dermatovenereol. — 2008. — Vol. 17, N 3. — P. 129—132.
15. Bazak P.Y., Adiloglu A.K., Ceyhan A.M. The role of helper and regulatory T-cells in the pathogenesis of vitiligo // J. Mer. Acad. Dermatol. — 2009. — Vol. 60, N 2. — P. 256—260.
16. Boganegra Y.M., Meyer I., Yarogou M. Associations between systemic lupus erythematosus and major histo-compatibility complex // Clin. And Immunopathol. — 1982. — Vol. 24, N 6. — P. 263—275.
17. Hartmann A., Brocker E.B., Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-month prospective study // Acta Derm.Venereol. — 2008. — Vol. 88, N 5. — P. 474—479.
18. Grimes P.E., Morris R., Avaniss-Aghajani E. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines // J. Amer. Acad. Dermatol. — 2005. — Vol. 51, N 1. — P. 2—61.
19. Fain P.R., Babu S.R., Bennett D.C. HLA class II haplotype DRB1-DQB1 contributes to risk of familial generalized vitiligo and early disease onset // Pigment. Cell Res. — 2006. — Vol. 19, N 1. — P. 51—57.
20. Jin Y., Mailloux C.M., Gowan K. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, N 12. — P. 1216—1225.
21. Kachin R.B., Telichi M., Mittal K.K. Vitiligo and HLA system // Tissue Antigens. — 1978. — Vol. 12, N 4. — P. 396—397.
22. Kemp E.N., Gavalas N.G., Weetman A.P. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo // Autoimmun. Rev. — 2007. — Vol. 6, N 3. — P. 38—42.
23. Le Poole I.C., Luiten R.M. Autoimmune etiology of generalized vitiligo // Curr. Dir. Autoimmun. — 2008. — Vol. 10. — P. 227—243.
24. Prignano F., Pescitelli L., Ricceri F. The importance of genetical link in immuno-mediated dermatoses: psoriasis and vitiligo // Int. J. Dermatol. — 2008. — Vol. 47, N 10. — P. 1060—1062.
25. Rezaei N., Gavalas N.G., Weetman A.P. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2007. — Vol. 21, N 7. — P. 865—876.
26. Ruiz-Arguelles A., Brito G.J., Reyes-Izquierdo P. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration // J. Autoimmun. — 2007. — Vol. 29, N 4. — P. 281—286.
27. Schallreuter K.U., Bahadoran P., Picardo M. et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else // Exp. Dermatol. — 2008. — Vol. 17, N 2. — P. 139—140.
28. Shajil E.M., Chatterjee S., Agrawal D. Vitiligo: pathomechanisms and genetic polymorphism of susceptible genes // Indian J. Exp. Biol. — 2006. — Vol. 44, N 7. — P. 526—539.
29. Spritz R.A. The genetics of generalized vitiligo // Curr. Dir. Autoimmun. — 2008. — Vol. 10. — P. 244—257.
30. Sugita K., Izu K., Tokura Y. Vitiligo with inflammatory raised borders, associated with atopic dermatitis // Clin. Exp. Dermatol. — 2006. — Vol. 31, N 1. — P. 80—82.
31. Westerhof W., Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place // Pigment. Cell Res. — 2007. — Vol. 20, N 5. — P. 345—359.
32. Zattra E., Fortina A.B., Bordignon M. Immunosuppression and melanocyte proliferation // Melanoma Res. — 2009. — Vol. 19, N 2. — P. 63—68.

С.А. Шураева

*Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр дерматології та венерології  
Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан, Ташкент*

## Імуногенетичні особливості у хворих на вітиліго

**Мета роботи** — вивчити розподіл антигенів системи HLA у хворих на вітиліго та розробити методи системної і топічної імуномодулювальної терапії.

**Матеріали та методи.** У статті представлено результати типування антигенів системи HLA у хворих з різними формами вітиліго та ефективність комбінованої системної і топічної імуномодулювальної терапії при цьому дерматозі.

**Результати та обговорення.** Виявлено асоціацію вітиліго та різних його форм з певними антигенами гістосумісності, що може впливати на ефективність лікування. Використання системної і топічної імуномодулювальної терапії має патогенетичне обґрунтування, що виявляється позитивною динамікою.

**Висновки.** Виявлено певні антигени системи HLA (локус А: HLA-A9; A19; локус В: HLA-B7; B18; B21; B40; локус С: HLA-Cw1; Cw4), асоційовані з вітиліго і його клінічними формами, що дають змогу прогнозувати ефективність і подальший перебіг дерматозу. У хворих на вітиліго обґрунтовано застосування системної і топічної імуномодулювальної терапії.

**Ключові слова:** вітиліго, антигени гістосумісності, клініка, лікування.

S.A. Shuraeva

*Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatology and Venereology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent*

## Immunogenetic characteristics of patients with vitiligo

**Purpose:** to study the distribution of HLA antigens in patients with vitiligo and to develop methods of systemic and topic immunomodulating therapy.

**Materials and methods.** The article presents the results of typing of HLA antigens in patients with various forms of vitiligo and grounds the efficacy of systemic and topic immunomodulating therapy for this dermatosis.

**Results and discussion.** An association was revealed of vitiligo and its various forms with some antigens of histocompatibility, which may influence the efficacy of the treatment. The use of systemic and topic immunomodulating therapy has pathogenic background expressed by positive dynamics of vitiligo process.

**Conclusions.** Some antigens of the HLA system were revealed (locus A: HLA-A9; A19; locus B: HLA-B7; B18; B21; B40; locus C: HLA-Cw1; Cw4) associated with vitiligo and its clinical forms allowing to predict the efficacy and further development of dermatosis. The use of systemic and topic immunomodulating therapy was justified in patients with vitiligo.

**Key words:** vitiligo, histocompatibility antigens, clinical picture, treatment.

---

### Дані про автора:

Шураєва С.А., наук. співр. науково-консультативного відділу Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру дерматології та венерології Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан  
Республіка Узбекистан, 100109, м. Ташкент, Алмазарський р-н, вул. Фаробі, 3

С.Б. Герашенко<sup>1</sup>, Ю.Б. Чайковський<sup>2</sup>, О.І. Дельцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Сучасні погляди на стовбурові клітини шкіри дорослих та їхню участь у регенерації загального покриву

Огляд літератури присвячено проблемі вивчення стовбурових клітин шкіри (епідермісу, дерми, гіподерми, волосся, сальних і потових залоз) дорослих. Наведено нові дані про маркери, транскрипційні фактори та ніші стовбурових клітин різних компартментів шкіри. Висвітлено роль стовбурових клітин валика волосяного фолікула в регенерації волосся і епідермісу. Обговорюється питання регуляції утворення меланоцитів, маркерів їхніх стовбурових клітин та їхньої участі в регенерації епідермісу і волосся.

### Ключові слова

Шкіра, стовбурові клітини дорослих.

**Ш**кіра утворює зовнішній покрив тіла людини, складається з епідермісу, власне шкіри (дерми) і гіподерми та має похідні — волосся, потові і грудні залози, сальні залози та нігті. Шкіра виконує багато важливих функцій — захисну, екскреторну, бере участь в обміні води та електролітів, газо- і теплообміні, слугує місцем синтезу і депонування вітаміну D, є суцільним рецепторним полем [1].

Сьогодні зусилля фахівців спрямовані на розроблення медичних заходів захисту від радіаційного, температурного, токсичного, травматичного пошкодження шкіри, а також утворення злоякісних пухлин, які часто стають неконтрольованими, і тоді лише хірургічні втручання є останнім варіантом лікування, що часто призводить до інвалідності. Розроблення стратегій з використанням стовбуровоклітинних технологій є одним з головних напрямів створення нових терапевтичних схем при цих захворюваннях.

*Епідерміс* є багатошаровим плоским зроговілим епітелієм. До його епітеліального (епідермального) диферону входять базальні клітини (стовбурові клітини епідермісу, клітини-попередниці кератиноцитів), шипуваті, зернисті та лускаті кератиноцити (епідермальні корнеоцити), зроговілі лусочки. Епідерміс належить до тканин, які швидко самооновлюються, повне

його відтворення триває 10–30 діб [14, 15, 59]. Стовбурові клітини шкіри дорослих мультипотентні, локалізуються в різних нішах, мають конкретні молекулярні і функціональні ознаки. Стовбурові клітини та їхні клітини-попередниці підтримують дискретні епідермальні компартменти, однак точні механізми, які контролюють баланс між проліферацією і диференціацією епідермальних стовбурових клітин, залишаються недостатньо вивченими [6]. І.А. Ivanova та співавт. [23] вважають, що центральне місце в контролі клітинної проліферації епідермальних стовбурових клітин посідає E2F — транскрипційний фактор регуляторної мережі. Його порушення може призвести до трансформації в пухлини. Стовбурові клітини епідермісу містяться в інтерфолікулярних ділянках волоса — у валику бруньки і в перешийку волосяного фолікула [63].

У базальному шарі інтерфолікулярних ділянок епідермісу містяться базальні стовбурові клітини/епідермальні попередниці базальних кератиноцитів, головна роль яких полягає у фізіологічному оновленні епідермісу [11]. Тут для них створено ніші, які включають стовбурові клітини, їхнє потомство та елементи мікросередовища, що координують нормальну і гомеостатичну продукцію функціонально зрілих клітин [9, 45, 83]. У межах епідермальної ніші клітини перебува-

ють під впливом розчинних біохімічних інгредієнтів, матриксних лігандів, визначеного рівня рН і напруження кисню, молекул міжклітинної взаємодії, механічних та електричних факторів [16, 81]. Одним з перших маркерів передбачуваних стовбурових клітин епітелію шкіри людини визначили бета-1 інтегрин [79] і альфа-6 інтегрин [80]. Окрім них, потенційним маркером стовбурових клітин епідермісу E. Fuchs, V. Horsley [13] вважають p63.

Для *волоса* шкіри потужною стовбуровою нішею є валик бруньки волосяного фолікула, за рахунок клітин якої відбувається його ріст і регенерація. До цього часу вважали, що стовбурові клітини для волосяного фолікула розташовані в матриксі волоса (волосяна цибулина, бульбарна частина фолікула). На сьогодні доведено, що стовбурові клітини, які локалізуються у валику бруньки волосяного фолікула, є потенціалом, що започатковує стовбурові клітини/клітини-попередниці, які мігрують у напрямку матриксу волоса для регенерації волосяного фолікула за його постійного переходу від анагени (I фаза, період росту) через фазу катагени (II фаза, перехід від анагени до телогени) до фази телогени (II фаза, період спокою) [2, 10, 32, 52, 81, 91]. Стовбурові клітини цієї ніші характеризуються мультипотентністю і високим потенціалом проліферації, їх можна культивувати для тканинної інженерії придатків шкіри. У телогені в стовбурових клітинах волосяної ніші експресується фактор росту фібробластів (FGF), який регулює цикл росту волосини [29].

На ранніх стадіях розвитку волосяного фолікула в дорослих мишей маркером стовбурових клітин є MTS24 [47]. Стовбурові клітини і собаки, і миші також локалізуються у валику бруньки волосяного фолікула, звідки впливає унікальна можливість пристосування цих знань для дослідження створених моделей захворювань у людини [31, 55]. У людини стовбурові клітини валика бруньки волосяного фолікула експресують CD200+, PHLDA1+, follistatin, клітини за межами валика — CD24+, CD34+, CD71+, CD146+ [53].

К.К. Lin, В. Andersen [39] виявили, що стовбурові клітини з валика бруньки експресують Lgr5, який характерний для кишкових стовбурових клітин, але вони локалізуються за межами валика бруньки. Ці клітини активно проліферують, є мультипотентними і можуть породити нові фолікули та зберігати всі клітинні лінії з волосяного фолікула тривалий час [17, 24]. Нещодавно Н.Д. Snippert та співавт. [72] ідентифікували Lgr6 — близького родича Lgr5 — у ранніх ембріональних волосяних зачатках. У дорослих Lgr6 виявлено в клітинах міжфолікулярних

ділянок епідермісу і сальних залоз, на підставі чого зроблено висновок про те, що клітини, які експресують Lgr6, є «найпримітивнішими» стовбуровими клітинами.

Найпозитивнішими маркерами у волосяних фолікулах шкіри голови людини є K15+, K19+ і CD200+, негативними маркерами були CD34+, connexin43 і нестин [30]. К. Inoue та співавт. [21] запропонували спочатку сортувати стовбурові клітини за маркерами CD200+, CD34+, для уточнення і порівняння — далі визначати маркери клітин базальної [(K15+, CD200+, CD34(-), CD271(-)] і супрабазальної [K15(-), CD200+, CD34(-), Cd271(-)] ділянок валика бруньки. Автори виявили, що в субпопуляції CD200+, CD34(-) клітини мали вищу колонієутворювальну здатність. Ці маркери корисні для характеристики біомаркерів свіжовиділених клітин волосяного фолікула в людини на різних стадіях їхнього диференціювання. Раніше С.С. Trempus та співавт. [76] показали, що стовбурові клітини у валику бруньки волосяного фолікула, марковані CD34+, перебували у фазах G0/G1, а CD34(-) — у фазах клітинного циклу G2/M і S. До того ж у CD34+ і кератин-6+ клітин був більшим вміст альфа-6 інтегрину, ніж у CD34(-) і CD34+, а кератин-6+ клітини утворювали великі колонії під час посіву в культурі.

Розвиток і регенерація волосяних фолікулів залежить від міжклітинних взаємодій і сигналів, спрямованих на стовбурові клітини та їхніх найближчих нащадків, але часто поведження стовбурових клітин є незрозумілим [67]. Активація стовбурових клітин волосяного фолікула є циклічною і включає періодичну активність бетакатеніну, BMP2, BMP4 (bone morphogenetic protein), p63, TGF- $\beta$ , Tcc і Wnt [61, 62, 81]. Бетакатенініндуковані фолікули містять клоногенні кератиноцити, які експресують маркери стовбурових клітин валика бруньки фолікула. Новотворені фолікули своєю чергою індукують ріст дермальних сосочків, забезпечують нішу для меланоцитів і підлягають 4ОНТ-залежним циклам росту і регресії [71]. BMP у цей час пригнічують активацію та експансію стовбурових клітин з епідермальних ніш. Антагоніст BMP — Noggin — звільняє епітеліальні клітини епідермісу від BMP-опосередкованого обмеження, що призводить до ініціації анаген-фази [85].

Перехід від фелоген-фази до анаген-фази волосяного фолікула контролюється BMP і трансформуючим фактором росту бета (TGF- $\beta$ ) сигнальних шляхів. Нові дослідження свідчать, що TGF18-сигналізація в стовбурових клітинах волосяного фолікула має синергічний ефект із BMP-опосередкованою рефрактерністю, тоді як

TGF- $\beta$ 2-сигналізація його урівноважує. Втрата TGF18-сигналу помітно прискорює ініціацію анагену, а втрата TGF- $\beta$ 2-сигналу значно сповільнює його, підтримуючи ключову роль цих шляхів у часовому циклі волосся [62]. Тобто підтверджується думка L. Yang, R. Pang [84] про те, що BMP і TGF- $\beta$ -шляхи є необхідними для підтримання стабільності стовбурової ніші волоса.

Важливим є питання обмеження мітотичного поділу стовбурових клітин валика бруньки волосяного фолікула для надмірної регенерації епідермісу. Notch-сигнальний шлях контролює перехід і диференціацію цих клітин в епідерміс [5]. Стало відомо, що Sox9 не є обов'язковим для волосся, але він спрямовує диференціацію клітин зовнішньої кореневої піхви і є необхідним для формування компартменту стовбурових клітин волоса. Виявлено, що цей ген долучається до виникнення базальноклітинної карциноми шкіри [51, 78]. За необхідності в разі пошкодження шкіри клітини-попередниці з валика бруньки волосяного фолікула можуть взяти участь «у ремонті» епідермісу, але вони не є типовими для забезпечення гомеостазу епідермісу [22, 36]. Численні внутрішні і зовнішні фактори впливають на активність і характеристики клітин валика волосяної бруньки і, ймовірно, роблять свій внесок у розвиток пухлин шкіри.

Серед стовбурових клітин валика бруньки волосяного фолікула виявили стовбурові клітини з маркером нестин-GFP. Цікаво, що в разі експлантації цих клітин *in vitro* виникають нейросфероподібні структури, і якщо піддати їх певним умовам подальшого розвитку, вони диференціюються на нейрони, астроцити, олігодендроцити, гладенькі міоцити, адипоцити та клітини інших фенотипів [43].

Останнім часом дослідники сходяться на думці, що у валику бруньки волосяного фолікула локалізуються і стовбурові клітини *меланоцитів*, звідки клітини-попередниці мігрують у двох напрямках — до епідермісу і волосяної цибулини [8, 88]. У мишей виживання, проліферація і диференціація меланоцитів, які регулюються мікросередовищем, відбуваються в нішах волосяного фолікула [48]. Ці стовбурові клітини забезпечують волосину пігментом під час кожного циклу її розвитку [50].

Анатомічну нішу стовбурових клітин меланоцитів вивчено недостатньо, хоча це потрібно для подальшого розуміння розвитку ефективніших стратегій лікування пухлин, які походять із меланоцитів [65]. У ніші виявлено колаген XVII (COL17a1/BP180/BPAG2), що потрібний для підтримки як стовбурових клітин волосяного фолікула, так і меланоцитів [74]. Одні автори вказують на

окрему локалізацію ніш для стовбурових клітин волосяного фолікула і меланоцитів [49], інші пишуть про спільну нішу для цих клітин [7].

Розвиток меланоцитів перебуває під контролем складної мережі транскрипційних факторів — Pax3, Sox10, MITF і Wnt-сигналу. Pax3 і MITF регулюють баланс між вмістом меланіну і сивим волоссям, що потребує подальшого вивчення [73]. Синтез меланіну у волосяному фолікулі суворо пов'язаний зі зростанням фази циклу росту волосини і переривається під час регресії фолікула (катаген-фаза) і відпочинку [70].

На звання маркерів стовбурових клітин меланоцитів претендують Kit+, Fzd4+, Fzd7+. Дослідники показали, що Kit маркує меланобласти (клітини-попередниці меланоцитів). Kit+ (CD117+) є рецептором, який задіяний у клітинній сигнальній трансдукції в різних типах клітин, що призводить до активації інших транскрипційних факторів із регулюванням апоптозу, клітинної диференціації, проліферації, хемотаксису та клітинної адгезії [44, 60]. Гени, які кодують Kit і Kit-ліганд, відіграють суттєву роль у диференціації меланобластів і в підтриманні вмісту меланіну у волосяному фолікулі людини протягом циклу в анаген-фазі, а також беруть участь у фізіологічному старінні пігментного механізму волосини [19]. В регуляцію експресії Kit активно залучається BMP4 [28]. Порушення c-Kit/сигнального фактора стовбурових клітин перешкоджає виживанню, міграції та диференціюванню меланоцитів під час формування пігментації волосини [57]. Щодо клітин з маркерами Fzd4+, Fzd7+, то їм потрібний триваліший час для диференціювання в культурі, ніж із Kit+, вони є більш незрілими і тому, можливо, виправдовують статус стовбурових клітин меланоцитів [82].

Кількісний імуногістохімічний аналіз виявив лінії маркерів меланоцитів в епідермісі, лійці волоса, волосяній цибулині (матриксі) і в середній частині зовнішньої кореневої епітеліальної піхви [64]. Загалом меланогенез епідермальних і волосяних меланоцитів різниться. Циклічні конструкції на шкірі голови нормально функціонують протягом лише 10 циклів волосся, тобто приблизно до 40 років життя. Після цього відбувається генетичне виснаження пігментного потенціалу кожного волосяного фолікула, що виявляється посивінням. В епідермісі такі процеси відтерміновані [77].

Стан меланобластів регламентується міжклітинними взаємодіями з епідермальними кератиноцитами, хоча точні механізми ще недостатньо вивчені. Вважають, що Notch-сигнальний шлях підтримує стовбурові клітини меланоцитів, відіграє вирішальну роль у виживанні незрілих меланобластів шляхом запобігання ініціюванню

апоптозу [46], регулює гомеостаз і диференціювання меланоцитів під час циклічного розвитку волосяного фолікула [68], Notch1 і Notch2 «співпрацюють» для регуляції гомеостазу меланоцитів після народження в дорослих [33]. Notch, беручи участь у диференціації меланоцитів, не допускає їхнього дозрівання раніше, ніж вони досягнуть волосяної цибулини [4].

Цікавими є результати дослідження L. Li та співавт. [37, 38], які виділили зі шкіри новонароджених з ділянки передньої шкірочки статевого члена (крайньої плоті) без волосяних фолікулів мультипотентні дермальні стовбурові клітини і в культурі виростили їхні лінії з диференціюванням у меланоцити. Для цих клітин типовою була тривимірна модель (утворення сфер) із клітинами, які мали маркери NGF Rp75, нестин і OST4 — спільні з похідними нервового гребеня. Автори вважають, що ці клітини здатні мігрувати з дерми в епідерміс, поселятися серед базальних клітин базального шару епідермісу і диференціюватися в меланоцити.

*Дерма* складається з гетерогенних матриць колагену, еластину і глікозаміногліканів. Шкірний блок містить унікальні популяції клітин-попередниць, які характеризуються фактором транскрипції Sox2. Sox2-експресуючі клітини пов'язані з Wnt, Vmp-сигнальними шляхами і фактором росту фібробластів, тоді як Sox2(–) клітини використовують Shh, інсуліноподібний фактор росту (IGF) та інтегрин. Ці клітини *in vitro*, які можуть бути диференційовані в адипоцити, гладенькі міоцити та нейрони, беруть участь у відновленні шкірних сосочків. Периваскулярні сайти переважно біля волосяних фолікулів дерми можуть діяти як ніші із вмістом стовбурових клітин мезенхімального походження: маркери NG2-перичитів і CD34-клітин гемопоетичного генезу [81].

У *гіподермі* визначають жирову нішу, мультипотентні клітини якої тісно пов'язані з периваскулярним оточенням і створюють потенціал для диференціації гладеньких міоцитів, ендотеліоцитів, адипоцитів, хрящової та кісткової тканин. Їхніми маркерами є STRO1, Wnt5a, SSEA1. Регулювальну дію тут виконують VEGF (фактор росту ендотелію судин), FGF2 (фактор росту фібробластів, BMP2 (кістковий морфогенетичний білок) і MMP (металопротеїнази) разом із PDGFRβ (тромбоцитарний фактор росту) [81].

Щодо *сальних залоз* шкіри існує погляд, що за відновлення себоцитів відповідають уніпотентні стовбурові клітини, які локалізуються у валику бруньки волосяного фолікула. Автори виявили, що кожний себоцит із маркером SZ95, який пройшов клональний ріст у культурі, може диференціюватися в себоцит або ж у клітину, що експре-

сує інволукрин і корніфін — маркери клітин міжфолікулярного епітелію і волосяного сосочка [40, 66, 90]. У постнатальному періоді в дорослих у сальних залозах виявили клітини з маркером Lgr6 [72]. Маркером популяції уніпотентних клітин-попередниць себоцитів запропоновано BLIMP1 (factor B lymphocyte-induced maturation protein1), який регулює їхній розмір і активність [20], хоча K. Sellheyer, D. Krahl [69] не погоджуються з цим. Типовим маркером для себоцитів, які перебувають у процесі диференціювання в шкірі людини, є маркер MC5R (рецептор мелакортину) [12, 86]. Мелакортини зв'язуються з рецепторами, і мелакортиновий сигнал через збільшення цАМФ викликає біологічні ефекти [87]. Серед сигнальних шляхів розвитку себоцитів називають Sonic hedgehog [3].

У такому придатку шкіри, як *потова залоза*, спостерігали клітини з ознаками стовбуровості в їхніх протоках (мультипотентні) та в кінцевому секреторному відділі (уніпотентні) [41]. Універсальний маркер стовбурових клітин CD133+ у людини виявили в секретуючих і протокових клітинах [25] на тлі епітеліоцитів, які експресують цитокератини СК-8, СК-18, СК-19, характерні для епітеліальної тканини [27, 35, 75]. Як показали А.Е. Petschnik та співавт. [58], стовбурові клітини потових залоз також експресують нестин. Зроблено спроби культивувати стовбурові клітини потових залоз людини з пахвової ділянки, вони утворювали сферичні структури з трубочкою всередині, але загалом регенерацію потових залоз вивчено мало [34, 89].

Важливу роль у відновленні епідермісу і придатків шкіри відіграють скоординовані дії різних факторів, і серед них стабільний морфофункціональний стан власне шкіри. У розвитку та оновленні мезенхімальних за походженням клітин шкірних сосочків бере участь епідермальний PDSF-A (тромбоцитарний фактор росту), а Sonic hedgehog викликає «збірку» шкірних сосочків [26]. Частково за індуктивність клітин шкірного сосочка відповідають BMP6 і Wnt3a [54]. У шкірі ссавців фактор стовбурових клітин (SCF) регулює проліферацію і дозрівання клітин дерми, де серед клітин сполучної тканини шкірного сосочка і анагенного волосяного фолікула ідентифікуються Kit-позитивні клітини [56]. За даними К. Hamada, V.A. Randall [18], клітини шкірних сосочків виробляють інгібувальні фактори, які впливають на ріст волоса — затримують початок анагенного фолікула в мишей у природних умовах. Про епітеліально-мезенхімальні взаємодії свідчить той факт, що в культурі кератиноцити не втрачають своїх властивостей, якщо їх вирощувати з фактором росту фібробластів [42].

## Список літератури

1. Луцик О.Д., Іванова А.Й., Кабак К.С., Чайковський Ю.В. Гістологія людини.— К.: Книга плюс, 2010.— 584 с.
2. Abbas O., Mahalingam M. Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses // *Br. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 161 (2).— P. 228–236.
3. Allen M., Grachtchou M., Sheng H. et al. Hedgehog Signaling Regulates Subcutaneous Gland Development // *Am. J. Pathol.*— 2003.— Vol. 163 (6).— P. 2173–2178.
4. Aubin-Hauzelstein G., Dijan-Zaouche J., Bernex F. et al. Melanoblasts' proper location and timed differentiation depend on Notch/RPB-J signaling in postnatal hair follicles // *J. Invest. Dermatol.*— 2008.— Vol. 128(11).— P. 2686–2695.
5. Aubin-Honzelstein G. Notch signaling and the developing hair follicle // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2012.— Vol. 727.— P. 142–160.
6. Beck B., Blanpain C. Mechanisms regulating epidermal stem cells // *EMBO J.*— 2012.— Vol. 31 (9).— P. 2067–2075.
7. Blanpain C.A., Sotiropoulou P.A. A dominant role of the hair follicle stem cell niche in regulating melanocyte // *Cell Stem Cell.*— 2010.— Vol. 6 (2).— P. 95–96.
8. Botchkareva N.V., Botchkarev V.A., Gilchrest B.A. Botchkareva Fate N.V. of melanocyte during development of the hair follicle pigmentary unit // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*— 2003.— Vol. 8 (1).— P. 76–79.
9. Braun K.M., Pravse D.M. Braun Distinct K.M. epidermal stem cell compartments are maintained by independent niche micro-environments // *Stem Cell Rev.*— 2006.— Vol. 2 (3).— P. 221–231.
10. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view // *J. Invest. Dermatol.*— 2006.— Vol. 126 (7).— P. 1459–1468.
11. Criger L., Kazhane A., Yoon T.J. et al. Isolation of mesenchymal cell population from murine dermis that contains progenitor of multiple cell lineages // *FASEB J.*— 2007.— Vol. 21 (9).— P. 2050–2063.
12. Eisinger M., Li W.H., Anthonavage M. et al. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids // *J. Dermatol.*— 2011.— Vol. 63 (1).— P. 23–32.
13. Fuchs E. More than one way to skin / E. Fuchs, V. Horsley // *Genes. Dev.*— 2008.— Vol. 22 (8).— P. 976–985.
14. Fuchs E. The tortoise and the hair: slow-cycling cells in the Stem cell race // *Cell.*— 2009.— Vol. 137 (5).— P. 811–819.
15. Gambardella L. The multifaceted adult epidermal stem cell / L. Gambardella, Y. Barrandon // *Curr. Opin. Cell. Biol.*— 2003.— Vol. 15 (6).— P. 771–777.
16. Goldstein J., Horsley V. Home sweet home: skin stem cell niches // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2012.— Vol. 69 (15).— P. 2573–2582.
17. Haegebarth A., Clevers H. Wnt signaling, *lgr5*, and stem cells in the intestine and skin // *Am. J. Pathol.*— 2009.— Vol. 174 (3).— P. 715–721.
18. Hamada K., Randall V.A. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154 (4).— P. 609–618.
19. Hochiya A., Sriwiriyanont P., Kobayashi T. et al. Stem cell factor-KIT signalling plays a pivotal role in regulating pigmentation in mammalian hair // *J. Pathol.*— 2009.— Vol. 218 (1).— P. 30–39.
20. Horsley V., O'Carroll D., Tooze R. *Blimp1* Defines a Progenitor Population that Governs Cellular Input to Subcutaneous Gland // *Cell.*— 2006.— Vol. 126.— P. 597–609.
21. Inoue K., Aoi N., Sato T. et al. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells // *Lab. Invest.*— 2009.— Vol. 89 (8).— P. 844–856.
22. Ito M., Lin Y., Yang Z. et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis // *Nat. Med.*— 2005.— Vol. 11 (12).— P. 1351–1354.
23. Ivanova I.A., D'Souza S.J., Dagnino L. Signalling in the epidermis: the E2F cell cycle regulatory pathway in epidermal morphogenesis, regeneration and transformation // *Int. J. Biol. Sci.*— 2005.— Vol. 1 (2).— P. 87–95.
24. Jaks V., Barked N., Kasper M. et al. *lgr5* marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells // *Nat. Genet.*— 2008.— Vol. 40 (11).— P. 1291–1299.
25. Karbanova J., Missol-Kolka E., Fonseca A.V. et al. Stem cell marker CD133 (Prominin-1) is expressed in various human glandular epithelia // *J. Histochem. Cytochem.*— 2008.— Vol. 56 (11).— P. 977–993.
26. Karlsson L., Bondijers C., Betsholtz C. Roles for PDAF-A and sonic hedgehog in development of mesenchymal components of the hair follicle // *Development.*— 1999.— Vol. 126 (12).— P. 2611–2621.
27. Kato K., Uchida K., Nibe K. et al. Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine subcutaneous adnexa and their tumor // *J. Vet. Med. Sci.*— 2007.— Vol. 69 (3).— P. 233–239.
28. Kawakami T., Kimura S., Kawa Y. et al. BPP-4 upregulates Kit expression in mouse melanoblast prior to the Kit-dependent cycle of melanogenesis // *J. Invest. Dermatol.*— 2008.— Vol. 128 (5).— P. 1220–1226.
29. Kimuro-Ueki M., Oda Y., Oki J. et al. Hair cycle resting phase is regulated by cycle epithelial FGF18 signaling // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132 (5).— P. 1338–1445.
30. Kloepper J.F., Tiede S., Brinckmann J. et al. Immunophenotyping of the human bulge region: the quest to define useful in situ markers for human epithelial hair follicle stem cells and their niche // *Exp. Dermatol.*— 2008.— Vol. 17 (7).— P. 592–609.
31. Kobayashi T., Iwasaki T., Amagai M. et al. Canine follicle stem cell candidates reside in the bulge and share characteristic features with human bulge cells // *J. Invest. Dermatol.*— 2010.— Vol. 130 (8).— P. 1988–1995.
32. Krause K., Foitzik K. Biology of the hair: the basics // *Semin. Cutan. Med. Surg.*— 2006.— Vol. 25 (1).— P. 2–10.
33. Kumano K., Masuda S., Sata M. [et al.] Both *Noth1* and *Noch2* contribute to the regulation of melanocyte homeostasis // *Pigment Cell Melanoma Res.*— 2008.— Vol. 21(1).— P. 70–78.
34. Lei X., Lin B., Wu J. et al. Matrigel-induced Tubular Morphogenesis of Human Eccrine Sweat Gland Epithelial Cells // *Anat. Rec. (Hoboken)*.— 2011.— Aug 1. Доступ до електронного ресурсу DOI:10.1002/ar.21459.
35. Lei Y.H., Fu X.B., Sheng Z.Y. et al. A new way for isolation and cultivation of sweat gland ductal cells from human split-thickness in vitro // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.*— 2009.— Vol. 47 (20).— P. 1574–1577.
36. Levy V., Lindon C., Harfe B.D. et al. Distinct stem cell populations regenerate to follicle and interfollicular epidermis // *Dev. Cell.*— 2005.— Vol. 9 (6).— P. 855–861.
37. Li L., Fukuhara-Kalabis M., Herlyn M. et al. Isolation and culturation of dermal stem cells that differentiate into functional epidermal melanocytes // *Methods. Mol. Biol.*— 2012.— Vol. 806.— P. 15–29.
38. Li L., Fukuhara-Kalabis M., Yu H. et al. Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes // *J. Cell Sci.*— 2010.— Vol. 123 (Pt 6).— P. 853–860.
39. Lin K.K., Andersen B. Have hair follicle stem cells shed their tranquil image? // *Cell Stem Cell.*— 2008.— Vol. 3 (6).— P. 581–582.
40. Lo Celso C., Berta M.A., Braun K.M. et al. Characterization of bipotential epidermal progenitors derived from human sebaceous gland: contrasting roles of *c-Myc* and *beta-catenin* // *Stem Cells.*— 2008.— Vol. 26 (5).— P. 1241–1252.
41. Lu C.P., Polak L., Rocha A.S. et al. Identification of stem populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair // *Cell.*— 2012.— Vol. 150 (1).— P. 136–150.
42. Matsuzaki T., Yoshizato K. Role of hair papilla cells on induction and regeneration processes of hair follicles // *Wound Repair Regen.*— 1998.— Vol. 6 (6).— P. 524–530.
43. Mignone J.L., Roig-Lopez J.L., Fedtsova N. et al. Neural potential of a stem cell population in the hair follicle // *Cell Cycle.*— 2007.— Vol. 6 (17).— P. 2161–2170.
44. Mittenen M., Lasota J., Miettinen M. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutant

- tions and their clinicopathologic correlation // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*— 2005.— Vol. 13 (3).— P. 205—220.
45. Moore K.A., Leminska I.R. Stem cells and their niches // *Science.*— 2006.— Vol. 311 (5769).— P. 1880—1885.
  46. Moriyama M., Osawa M., Mak S.S. et al. Notch signaling via Hes1 transcription factor maintains survival of melanoblasts and melanocytstem cells // *J. Cell Biol.*— 2006.— Vol. 173 (3).— P. 333—339.
  47. Nijhot J.G., Braun K.M., Giangreco A. et al. Cell surface marker MTS24 identifies a novel population of follicular keratinocytes with characteristics of progenitor cells // *Development.*— 2006.— Vol. 133 (115).— P. 3027—3037.
  48. Nishikawa-Torikai S., Osawa M., Nishikawa S. Functional characterization of melanocytstem cells in hair follicles // *J. Invest. Dermatol.*— 2011.— Vol. 131 (12).— P. 2358—2367.
  49. Nishimura E.K., Jordan S.A., Oshima H. et al. Dominant role of the niche in melanocytstem cell fate determination // *Nature.*— 2002.— Vol. 416 (6883).— P. 854—860.
  50. Nishimura S. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation // *Pigment Cell Melanoma Res.*— 2011.— Vol. 24 (3).— P. 401—410.
  51. Nowak J.A., Polak L., Pasolli H.A. et al. Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis // *CellStem Cell.*— 2008.— Vol. 3 (1).— P. 33—43.
  52. Ohyama M. Hair follicle budge: a fascinating reservoir of epithelialstem cells / M. Ohyama // *J. Dermat. Sci.*— 2007.— Vol. 46 (2).— P. 81—89.
  53. Ohyama M., Terunuma A., Tock C. et al. Characterisation and isolation of stem cell—enriched human hair follicle bulge cells // *J. Clin. Invest.*— 2006.— Vol. 116 (1).— P. 249—260.
  54. Park K.C., Choi H.R., Na J.I. et al. Effects of murine dermal cells on the regulation of hair growth is dependent on the cell number and post—natal age of newborn mice // *Ann. Dermatol.*— 2012.— Vol. 24 (1).— P. 94—98.
  55. Pasolli H.A. The hair follicle bulge: a niche for adult stem cells // *Microsc. Microanal.*— 2011.— Vol. 17 (4).— P. 513—519.
  56. Peters E.M., Maurer M., Botchkarev V.A. et al. Kit is expressed by epithelial cells in vivo // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121 (5).— P. 976—984.
  57. Peters E.M., Tobin D.J., Botchkareva N. et al. Migration of melanoblasts into developing murine hair follicle is accompanied by transient c-Kit expression // *J. Histochem. Cytochem.*— 2002.— Vol. 50 (6).— P. 751—766.
  58. Petschnik A.E., Klatt J.E., Evers L.H. et al. Phenotypic indications that human sweat glands are a rich source of nestin-positive stemcell populations // *Br. J. Dermatol.*— 2010.— Vol. 162 (2).— P. 380—383.
  59. Pikula M., Trzonkowski P. Biology of epidermal stem cells: impact on medicine // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).*— 2009.— Vol. 63.— P. 449—456.
  60. Pilloni L., Bianco P., Difelice E. et al. The usefulness of c-Kit in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions // *Eur. J. Histochem.*— 2011.— Vol. 55 (2).— P. e20.
  61. Plicus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D. et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activation during hair regeneration // *Nature.*— 2008.— Vol. 451 (7176).— P. 360—364.
  62. Plikus M.V. New activators and inhibitors in the hair cycle clock: targeting stem cell' state of competence // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132 (5).— P. 1321—1324.
  63. Quatresoz P., Pierard-Franchimont C., Pierard G.E. The thousand and one facets of skin stem cells // *Rev. Med. Liege.*— 2012.— Vol. 67 (3).— P. 143—146.
  64. Randall V.A., Jenner T.J., Hibberts N.A. et al. Stem cell factor/c-Kit signalling in normal and androgenic alopecia hair follicles // *J. Endocrinol.*— 2008.— Vol. 197 (1).— P. 11—23.
  65. Robinson K.C., Fisher D.E. Specification and loss of melanocytstem cells // *Semin. Cell Dev. Biol.*— 2009.— Vol. 20 (1).— P. 111—116.
  66. Roh S., Roche M., Guo Z. et al. Multi-potentiality of a new immortalized stem cell line derived from human hair follicles // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*— 2008.— Vol. 44.— P. 236—244.
  67. Rompolas P., Deschene E.R., Zito G. et al. Live imaging of stem cell and progeny behaviour in physiological hair-follicle regeneration // *Nature.*— 2012, Jul. 1. Доступ до електронного ресурсу DOI:10.1038/nature.11218.
  68. Schouwey K., Beermann F. Notch pathway: hair graying and pigment cell homeostasis // *Histol. Histopathol.*— 2008.— Vol. 23 (5).— P. 609—619.
  69. Sellheyer K., Krahl D. Blimp-1: a marker of terminal differentiation but not of sebocyte progenitor cells // *J. Cutan. Pathol.*— 2009.— Vol. 37 (3).— P. 362—370.
  70. Sharov A., Tobin D.J., Sharov T.Y. et al. Changes in different melanocyte populations during hair follicle involution (catagen) // *J. Invest. Dermatol.*— 2005.— Vol. 125 (6).— P. 1259—1267.
  71. Silva-Vergas V., Lo Costo C., Giangreco A. et al. Beta-catenin and Hedgehog signal strength can specify number and location of hair follicles in adult epidermis without recruitment of bulge stem cells // *Dev. Cell.*— 2005.— Vol. 9 (1).— P. 121—131.
  72. Snippert H.J., Haegebarth A., Kasper M. et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin // *Science.*— 2010.— Vol. 327 (5971).— P. 1385—1389.
  73. Sommer L. Checkpoints of melanocyte stem cell development // *Sci. STKE.*— 2005.— Vol. 298.— P. e42.
  74. Tanimura S., Tadokoro Y., Inomata K. et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocytstem cells // *CellStem Cell.*— 2011.— Vol. 8 (2).— P. 177—187.
  75. Tao K., Chen B., Xie S.T. In vitro isolation, cultivation and identification of sebocytes and eccrine sweat gland cells from human fetal skin // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.*— 2005.— Vol. 21 (5).— P. 343—346.
  76. Trempus C.S., Morris R.J., Bother C.D. et al. Enrichment for living murine keratinocytes from the hair follicle bulge with the cell surface marker CD34 // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 120 (4).— P. 501—511.
  77. Van Neste D., Tobin D.J. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging // *Micron.*— 2004.— Vol. 35 (3).— P. 193—200.
  78. Vidal V.P., Chaboissier M.C., Lutzkendorf S. et al. Sox9 is essential for outer root sheath differentiation and the formation of the hair stem cell compartment // *Curr. Biol.* 2005.— Vol. 15 (15).— P. 1340—1351.
  79. Watt F.M. Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate // *Philos. Trans. R. Soc. London B Biol. Sci.*— 1997.— Vol. 353 (1370).— P. 831—837.
  80. Webb A., Li A., Kaur P. Location and phenotype of human adult keratinocyte stem cells of the skin // *Differentiation.*— 2004.— Vol. 72 (8).— P. 387—395.
  81. Wong V.W., Levi B., Rajadas J. et al. Stem cell niches for Skin Regeneration // *Int. J. Biomat.*— 2012. Режим доступу до журналу [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) DOI: 10.1155/2012/926059.
  82. Yamada T., Akamatsu H., Hasegama S. et al. Melanosytstem cells express receptors for canonical Wnt—signaling pathway on their surface // *Biochem. Biophys. Res. Common.*— 2010.— Vol. 396 (4).— P. 837—842.
  83. Yan X., Owens D.M. The skin: a home to multiple classes of epithelial progenitor cells // *Stem Cell Dev.*— 2008.— Vol. 4 (2).— P. 113—118.
  84. Yang L., Pang R. Unveiling hair follicle stem cells // *Stem Cell Rev.*— 2010.— Vol. 6 (4).— P. 658—664.
  85. Zhang J., He X.C., Tong W.G. et al. Bone morphogenetic protein signaling inhibits hair follicle anagen induction by restricting epithelial stem/progenitor cell activation and expansion // *Stem Cells.*— 2006.— Vol. 24 (12).— P. 2826—2839.
  86. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M. et al. Melacortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation // *Peptides.*— 2006.— Vol. 27 (2).— P. 413—420.
  87. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M. et al. Melacortin-5 receptor and sebogenesis // *Eur. J. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 660 (1).— P. 202—206.
  88. Zhang R.Z., Zhu W.Y. Advancements in melanocytes in hair follicle // *Zhongguo Ji Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*— 2007.— Vol. 29 (2).— P. 268—271.
  89. Zhou L., Wu J., Lei X. et al. Preliminary study on formation

- of eccrine sweat gland-like structure in three-dimensional cell culture // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.*— 2009.— Vol. 23 (2).— P. 156–160.
90. Zouboukis C.C., Adiyee J., Akamatsu H. et al. Human skin stem cells and ageing proces // *Exp. Gerontol.*— 2008.— Vol. 43 (11).— P. 986–997.
91. Blanpain C., Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin // *Annu Rev. Cell Dev. Biol.*— 2006.— Vol. 22.— P. 339–373.

С.Б. Геращенко<sup>1</sup>, Ю.Б. Чайковский<sup>2</sup>, Е.И. Дельцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Івано-Франківський національний медичинський університет*

<sup>2</sup> *Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Современные взгляды на стволовые клетки кожи взрослых и их участие в регенерации общего покрова

Обзор литературы посвящен проблеме изучения стволовых клеток кожи (эпидермиса, дермы, гиподермы, волоса, сальной и потовой желез) взрослых. Представлены новые данные о маркерах, транскрипционных факторах и нишах стволовых клеток разных компартментов кожи. Освещена роль стволовых клеток валлика волосяного фолликула в регенерации волоса и эпидермиса. Обсуждается вопрос регуляции образования меланоцитов, маркеров их стволовых клеток и их участия в регенерации эпидермиса и волоса.

**Ключевые слова:** кожа, стволовые клетки взрослых.

S.B. Geraschenko<sup>1</sup>, Yu.B. Chaikovsky<sup>2</sup>, O.I. Deltsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Ivano-Frankivsk National Medical University*

<sup>2</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Modern views on stem cells of adult skin and their role in regeneration of common integument

The following review of the literature is devoted to the study of stem cells of skin (epidermis, dermis, hypoderma, hair, sebaceous and sweat glands) of adults. New data about markers, transcriptional factors and stem cells niches of different skin compartments are presented. Role of stem cells of the hair follicle bulge in regeneration of hair and epidermis is covered. Regulation of melanocytes formation, their stem cells markers and their participation in regeneration of epidermis and hair are discussed.

**Key words:** skin, stem cells of adults.

### Дані про авторів:

**Геращенко Сергій Борисович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (0342) 50-12-69. E-mail: histology@ifnmu.edu.ua

**Чайковський Юрій Богданович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Дельцова Олена Іванівна**, д. мед. н., проф. кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету

Т.О. Литинська, Р.А. Степаненко  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Диференційований підхід до призначення гепатопротекторів хворим на хронічні дерматози (псоріаз, червоний плескатий лишай, atopічний дерматит, екзема) із супутньою патологією органів травлення

У статті описані сучасні методи діагностики патології гепатобіліарної системи та принципи терапії хворих на хронічні дерматози (псоріаз, червоний плескатий лишай, atopічний дерматит, екзема).

До сучасних методів діагностики патології гепатобіліарної системи належить  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий дихальний тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ), який характеризується високою специфічністю, чутливістю, неінвазивністю, інформативністю, простотою виконання та абсолютною безпекою для пацієнтів. На підставі результатів  $^{13}\text{C}$ -МДТ можна зробити висновок про наявність чи відсутність печінкової недостатності, встановити ступінь її вираженості, класифікувати за стадіями. Крім того, тест дає змогу визначити відсоток функціональних гепатоцитів, що неможливо при використанні інших методів дослідження функції печінки (біохімічний аналіз крові, УЗД).

Важливою складовою терапії хворих на хронічні дерматози із супутньою патологією гепатобіліарної системи є включення гепатопротекторів у схеми комплексного лікування. При призначенні гепатопротекторів слід надавати перевагу препаратам, ефективність і безпека яких доведена з позиції доказової медицини.

### Ключові слова

Хронічні дерматози, гепатобіліарна система,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий дихальний тест, гепатопротектори.

Незважаючи на значні досягнення медицини взагалі і дерматології зокрема, кількість хворих на деякі хронічні дерматози (псоріаз, червоний плескатий лишай, atopічний дерматит, екзема) невпинно збільшується [8–10]. Серед різноманітних чинників, які впливають на характер і тяжкість перебігу цих хронічних дерматозів, суттєве значення має супутня патологія, зокрема захворювання органів травлення. Потрібно зазначити, що протягом останнього десятиліття у світі та в Україні простежується зростання рівня захворюваності населення на хвороби органів травлення [18].

У структурі супутньої патології органів травлення у хворих на хронічні дерматози (псоріаз, червоний плескатий лишай, atopічний дерматит, екзема) провідне місце посідають захворювання гепатобіліарної системи [2, 7, 9]. Її залучення в патологічний процес у цієї категорії хворих є загальновідомим та визнаним фактом [17]. Від-

соток поєднаної патології гепатобіліарної системи та різних захворювань шкіри становить від 46 до 86 % [17]. Переважно це хронічні дерматози з остаточно нез'ясованими етіологією та патогенезом, які характеризуються рецидивами і тривалим перебігом, а також рефрактерністю до лікування. Тривалі клінічні спостереження спонукали численних дослідників до поглибленого вивчення функціонального стану печінки у хворих на хронічні дерматози [2, 20, 21]. За результатами досліджень у переважній більшості хворих на псоріаз, червоний плескатий лишай, atopічний дерматит, екзему було встановлено значне (більше ніж удвічі) підвищення активності індикаторних цитоплазматичних ферментів (АлАТ та АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ) і холестерину в сироватці крові [2, 11]. Крім того, дослідники зазначають, що у значній кількості обстежених хворих патологічні зміни структури та функціональні порушення

печінки не супроводжувалися скаргами на стан органів травлення [5, 8, 9]. Qi Sao та співавт. [39] виявили зв'язок між умістом ліпідів, холестерину та перебігом низки хронічних дерматозів, тривалістю періодів загострення та ремісії, наявністю ускладнень. Більш суттєві порушення рівня ліпідів і холестерину реєструвалися у пацієнтів з тяжкими клінічними формами цих дерматозів, зокрема на стадії прогресування запального процесу [39]. Було також встановлено, що при псоріазі на тлі цитолітичного та холестатичного синдромів активізуються процеси колагенотворення. Це сприяє перетворенню ліпоцитів у ліпофіброцити, тобто відбувається фібротизація печінки [21].

В останні десятиліття реєструється збільшення кількості хворих на медикаментозні гепатити, що зумовлено зростанням рівня хронічної поліорганної патології, яка вимагає від лікаря призначення значної кількості медичних препаратів (ризик виникнення побічних реакцій у разі одночасного вживання шести і більше медичних препаратів сягає 80 %), випадками самолікування, неконтрольованим застосуванням лікарських засобів, безрецептурним їх продажем [14, 35].

Оптимізація медичної допомоги хворим, зокрема підвищення ефективності лікування, зниження частоти рецидивів та мінімізація негативних реакцій і ускладнень під час лікування та після його завершення неможлива без застосування сучасних методів обстеження — точних, швидких, бажано неінвазивних [18].

На сучасному етапі достатнього поширення набула ультразвукова діагностика (УЗД) органів черевної порожнини, а також лабораторні методи дослідження (біохімічне дослідження крові) для діагностування патологічних змін печінки, судин, жовчного міхура [15, 18]. Проте потрібно зазначити, що патологія гепатобіліарної системи певний час може мати безсимптомний характер перебігу, не супроводжуватися відхиленнями клініко-лабораторних показників, зокрема біохімічних показників крові. Крім того, на підставі результатів цих методів дослідження можна лише припустити печінково-клітинну недостатність у хворих, однак визначити ступінь тяжкості патологічного процесу та контролювати ефективність призначеної терапії не виявляється можливим [15, 18].

Враховуючи зазначене, актуальним та важливим є впровадження нових методів діагностики, які б давали можливість на доклінічній стадії визначити патологію гепатобіліарної системи.

Вважаємо за доцільне проаналізувати деякі сучасні неінвазивні методи діагностики захво-

рювань органів травлення, зокрема гепатобіліарної системи; представити сучасну класифікацію гепатопротекторів за походженням та механізмом дії; обґрунтувати доцільність проведення раціональної гепатопротекторної терапії в комплексному лікуванні хворих на хронічні дерматози із супутньою патологією гепатобіліарної системи.

До сучасних методів діагностики патології гепатобіліарної системи, впроваджені у клінічну практику протягом останнього десятиліття, належить  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий дихальний тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ), діагностична чутливість та специфічність якого становить 95 та 76 % відповідно. Цей тест використовується для оцінювання функціонального стану печінки і дає змогу виявити патологічні зрушення в гепатобіліарній системі навіть коли немає клініко-лабораторних виявів захворювання. За результатами  $^{13}\text{C}$ -МДТ можна зробити висновок не лише щодо наявності чи відсутності печінково-клітинної недостатності, а й класифікувати її за стадіями та оцінити ступінь тяжкості патологічного процесу. За допомогою цього тесту виявляється відсоток гепатоцитів, які функціонують, що неможливо в разі використання інших методів (біохімічний аналіз крові, УЗД) [4, 13].

Діагностичні можливості  $^{13}\text{C}$ -МДТ значно перевищують можливості біохімічного дослідження крові, який становить значну частину функціональних проб печінки. Особливого значення цей тест набуває у випадках безсимптомного перебігу захворювання, стертої клінічної картини, за відсутності патологічних зрушень чи сумнівних результатів біохімічних показників.  $^{13}\text{C}$ -МДТ застосовують також для ранньої діагностики функціональних порушень печінки, прогнозування перебігу захворювання та оцінювання ефективності призначеного лікування [4, 13].

Принцип, покладений в основу  $^{13}\text{C}$ -МДТ, полягає в тому, що  $^{13}\text{C}$ -метацетин піддається в печінці ферментативному диметилуванню та декарбоксілюванню за участі мікосомальних ферментів системи цитохрому P450. Кінцевим продуктом метаболізму  $^{13}\text{C}$ -метацетину є  $^{13}\text{CO}_2$ , інтенсивність елімінації якого через легені дає змогу зробити висновок про функціональний стан гепатоцитів. Для виконання тесту потрібно отримати 10 дихальних проб: першу — до прийому тестового сніданку, а наступні — протягом 2 год. Результати надаються у графічній формі [13]. Висновки щодо функціональних порушень печінки роблять на підставі порівняння графіків сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  з графіками, отриманими під час обстеження здорових добровольців (таблиця).

Таблиця. Результати  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту

Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ , %	Результати тестів
20–35	Показники детоксикаційної функції печінки в межах норми, кількість гепатоцитів, які функціонують, 100 %
10–20	Показники детоксикаційної функції печінки помірно знижені, без циротичних виявів, кількість гепатоцитів, які функціонують, 50–100 %
2–10	Показники детоксикаційної функції печінки значно знижені, є вияви цирозу, кількість гепатоцитів, які функціонують, 20–50 %
< 2	Тяжке порушення детоксикаційної функції печінки, кількість гепатоцитів, які функціонують, < 20 %

### Принципи раціональної терапії при патології гепатобіліарної системи

Комплексне лікування хворих з гепатобіліарною патологією передбачає призначення препаратів етіотропної та патогенетичної дії на тлі дієтотерапії [30]. Крім того, важливою складовою комплексного лікування є своєчасне припинення дії низки шкідливих чинників, зокрема виключення вживання алкоголю, запобігання надмірній інсоляції та неконтрольованому застосуванню лікарських препаратів, зокрема і настоянок лікарських рослин, біологічно активних домішок, усунення поліпрагмазії, а також уникнення надмірного фізичного навантаження [3, 25, 26, 31].

Дієтичні рекомендації хворим з патологією гепатобіліарної системи передбачають 4–6-разове, регулярне повноцінне, збалансоване харчування. Рекомендуються продукти з підвищеним вмістом ліпотропних речовин, клітковини, пектинів, рідини. Протипоказано продукти, до складу яких входять хімічні домішки, консерванти, токсичні інгредієнти, тугоплавкі жири тваринного походження, а також продукти, багаті азотистими, екстрактивними речовинами, пуринами, холестерином, ефірними оліями (часник, хрін, редька тощо), щавлевою кислотою, продукти окиснення жирів, що виникають під час смаження. Страви потрібно споживати відвареними, запеченими, зрідка – тушкованими [27, 28].

Хворим на хронічні дерматози з діагностованими вірусними гепатитами призначають етіотропну терапію, яка спрямована на гальмування реплікації збудників і їх елімінацію з організму [18].

Патогенетична терапія при хронічних дерматозах із супутньою гепатобіліарною патологією передбачає застосування гепатопротекторів – препаратів, які впливають на функцію і структуру гепатоцитів [6, 7, 10].

Фахівці різних спеціальностей не мають єдиної точки зору щодо доцільності, обґрунтованості та правомірності виділення окремого самостійного фармакологічного класу гепатопротекторів.

Не існує також єдиного визначення поняття «гепатопротектори», а тому уявлення лікарів про медичні засоби, які належать до цієї категорії препаратів, варіабельні. Традиційно гепатопротекторами вважають представників різних груп лікарських засобів, які збільшують стійкість гепатоцитів до дії ушкоджувальних факторів, сприяють відновленню дезінтоксикаційної, білоксинтезувальної та пігментної функції печінки, усувають метаболічні порушення в гепатоцитах [24].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстровано значну кількість гепатопротекторів, які відрізняються за походженням, хімічною структурою, механізмом дії, складом, способами виробництва та формою випуску [5, 15, 18].

Згідно із запропонованими принципами раціональної гепатопротекторної терапії [6, 24] ці препарати повинні відповідати зазначеним нижче вимогам:

- достатньо повно абсорбуватися;
- володіти властивістю «першого проходження» через печінку в разі одночасного вживання кількох медичних препаратів;
- зв'язувати високоактивні ушкоджувальні сполуки чи запобігати їх утворенню;
- зменшувати запалення, фіброгенез та стимулювати регенерацію печінки;
- володіти здатністю до природного метаболізму при патології печінки та екстенсивної ентерогепатичної циркуляції, а також бути нетоксичними.

На жаль, жоден з відомих гепатопротекторів не відповідає всім цим вимогам у повному обсязі [24, 30]. Разом з тим за результатами численних досліджень було доведено, що терапія з використанням гепатопротекторів сприяє відновленню дезінтоксикаційної функції гепатоцитів за рахунок збільшення резервів глутатіону, таурину, сульфатів та нормалізації функціональної активності індикаторних цитоплазматичних ферментів (АлАТ та АсАТ), ГГТП, ЛФ, які беруть участь в окисненні ксенобіотиків; гальмуванню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і

зв'язуванню продуктів ПОЛ; стимулюванню репаративних процесів з відновлення структур клітинних мембран; припиненню каскаду мезенхімально-запальних реакцій, гальмуванню фіброзу печінки [22, 23]. З урахуванням цього гепатопротектори позитивно впливають на перебіг алкогольних та неалкогольних стеатогепатитів, медикаментозних, токсичних, холестатичних та вірусних уражень печінки (як доповнення до етіотропної терапії) [17].

На сьогодні немає єдиної загально визнаної класифікації гепатопротекторів. Більшість фахівців-гастроентерологів [18, 24] дотримується класифікації, згідно з якою гепатопротектори за хімічною структурою та походженням поділяються на шість основних груп:

- Препарати рослинного походження («Гепабене», «Силімарин», гліциризин, екстракт листя артишоку, олія гарбузового насіння, звіробій звичайний, «Лів-52»).
- Препарати тваринного походження («Сирепар», «Гепадиф», «Гепатосан»).
- Препарати, до складу яких входять есенціальні фосфоліпіди («Ессенціале Н», «Енерлів», «Еслівер»).
- Амінокислоти та їхні похідні («Гептрал», «Гепа-мерц», «Цитраргінін», «Глутаргін»).
- Вітаміни-антиоксиданти та вітаміноподібні сполуки (вітаміни Е, С,  $\alpha$ -ліпоева кислота).
- Препарати різних груп (препарати урсодезоксихолевої кислоти: «Урсофальк», «Холудексан»).

Хоча всі зазначені препарати належать до гепатопротекторів, вони не є взаємозамінними. Кожний з них має чіткі показання та протипоказання до застосування залежно від етіології захворювання, ступеня активності патологічного процесу, терміну проведення антифібротичної терапії, супутньої патології.

Існує хибна думка, що всі засоби, які є гепатопротекторами, ефективні та абсолютно безпечні, особливо це стосується препаратів рослинного походження та біологічно активних домішок (перша група). Так, за результатами окремих досліджень ці препарати мають протизапальні, антиоксидантні, імуномодулювальні властивості. Автори вказують на покращення самопочуття та нормалізацію біохімічних показників функції печінки на тлі їх вживання [33]. Проте механізм дії більшості з них вивчався в неконтрольованих дослідженнях, в яких ефективність оцінювали за результатами біохімічних показників та суб'єктивних ознак (самопочуття тощо), а не об'єктивних параметрів (морфологічні ознаки, зникнення віремії, у разі вірусних гепатитів). Отже, з точки зору доказової медицини, клінічна ефек-

тивність та безпечність цих препаратів є недоведеною. Крім того, деякі з них є потенційно шкідливими й викликають низку небажаних реакцій, зокрема й гепатотоксичність [35, 42].

Найпоширенішими препаратами рослинного походження, які представлено на фармакологічному ринку України, є препарати розторопші плямистої. З її плодів було виділено групу флавоноїдних сполук гепатотропної дії, що дістали загальну назву «Силімарин» [33]. Пізніше було встановлено, що силімарин — це суміш трьох ізомерних структур: силікрестину, силідіаніну, силібініну (останній має виражений гепатотропний ефект). Препарати рослинного походження за складом бувають монокомпонентними («Карсил», «Силімарин», «Силібор») або полікомпонентними — в комбінації з вітамінами, переважно групи В («Левасил», «Лівонорм»), з екстрактом трави рутки лікарської («Гепабене»).

Фармакологічні властивості екстракту листя артишоку польового («Хофітол») зумовлені дією комплексу біологічно активних речовин (фенолокислоти, флавоноїди, секвітерпенлактон), вітамінами (С, В<sub>1</sub> та В<sub>2</sub>), каротином, інуліном, що входять до його складу. Цей препарат має жовчогінну, гепатопротекторну та сечогінну дію, знижує вміст сечовини, холестерину в крові, поліпшує обмінні процеси в організмі. Препарат малотоксичний, рекомендується при токсичних гепатитах, хронічному безкам'яному холециститі, дискінезії жовчних шляхів за гіпокінетичним типом, хронічному нефриті, хронічній нирковій недостатності. Разом з тим «Хофітол» протипоказаний при гострих гепатитах, синдромі холестази, жовчнокам'яній хворобі [24].

До гепатопротекторів рослинного походження належать полікомпонентні препарати із суміші різних трав. Оцінюючи їхню терапевтичну ефективність і безпечність, дослідники вказують на низку небажаних реакцій та ускладнень, зокрема і можливу гепатотоксичність. Крім того, можливі посилення цитолітичного та холестатичного синдромів, алергійні реакції. Препарати цієї групи протипоказані при гострому гепатиті, цирозі, жовчнокам'яній хворобі, мультиорганній гастроентерологічній патології тощо [24, 42].

До другої групи входять гепатопротектори тваринного походження, основним компонентом яких є екстракт печінки великої рогатої худоби, вітаміни (ціанокобаламін, рибофлавін, піридоксин), амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти чи ізольовані гепатоцити, отримані шляхом сублімаційного сушіння клітин печінки тварин. Гепатопротектори тваринного походження беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, зокрема стимулюють метаболізм жи-

рів, запобігають некрозу гепатоцитів, нормалізують процес проліферації гепатоцитів, регулюють окисно-відновні процеси, а також беруть участь в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти та інших амінокислот [29]. Їхніми недоліками є високий ризик алергійних реакцій та відсутність доказів ефективності і безпечності з точки зору доказової медицини [24].

Надзвичайно широкий спектр терапевтичних ефектів гепатопротекторів, до складу яких входять есенціальні фосфоліпіди (третя група), зумовлений їхнім впливом на запально-дистрофічні зміни у печінці шляхом інтеграції діючої речовини у фосфоліпідний шар клітинної мембрани. Це забезпечує стабілізацію клітинної мембрани та підвищує її стійкість до ушкоджувального впливу токсинів, модуляцію імуноопосередкованих процесів, антиоксидантну та антихолестатичну дію, а також нормалізацію процесів апоптозу, зменшення фіброгенезу та стимуляцію регенерації печінки [6, 23]. Есенціальні фосфоліпіди випускають у вигляді як монокомпонентних («Ессенціале Н», «Енерлів», «Лівенціале форте») [20, 32], так і полікомпонентних препаратів — у комплексі з вітамінами («Еслівер»).

Як засіб патогенетичної терапії есенціальні фосфоліпіди призначають при токсичних, зокрема медикаментозних, алкогольних ураженнях печінки, при рефлюксній хворобі. Ці препарати сумісні з переважною більшістю фармацевтичних засобів і продуктів харчування та збільшують біодоступність тих сполук, з якими потрапляють до організму хворого. Безпечність і ефективність окремих есенціальних фосфоліпідів, зокрема («Ессенціале Н») доведено численними мультицентровими дослідженнями як в Україні, так і за кордоном [23].

Четверта група гепатопротекторів представлена препаратами, до складу яких входять амінокислоти та їхні похідні [1, 11, 12, 38]. Адеметіонін («Гептрал») має широкий спектр дії, завдяки чому використовується для лікування захворювань різних органів і систем (травлення, серцево-судинних, ревматологічних тощо). Адеметіонін є активною формою незамінної амінокислоти метіонін, який синтезується в печінці з метіоніну та аденозину 8 г/добу, міститься в усіх тканинах та рідинах організму. У разі нераціонального харчування, зловживання алкоголем, тривалого застосування ліків та інтоксикації рівень ендogenous адеметіоніну знижується, що зумовлено його участю у процесах дезінтоксикації при цих патологічних станах. Крім того, адеметіонін бере участь у синтезі фосфатидилхоліну (основного компоненту клітинних мембран гепатоцитів), виведенні холестерину з жовчю, запобігає жиро-

вій інфільтрації печінки та утворенню холестеринових жовчних каменів у жовчному міхурі, поліпшує процеси перетравлення жирів у тонкій кишці [19, 41]. Також адеметіонін бере участь у синтезі глутатіону, таурину, які відіграють головну роль у детоксикаційній функції печінки та є основними клітинними антиоксидантами, що також визначає його ефективність при хронічному панкреатиті [1, 7, 19]. Адеметіонін, крім позитивного впливу на печінку, характеризується антидепресивною та знеболювальною дією, усуває синдром хронічної втоми. Цей препарат призначають також хворим на атеросклероз, гіпертонічну хворобу.

Адеметіонін відіграє вирішальну роль у метаболізмі ксенобіотиків, що пояснює його ефективність як супровідної терапії у разі одночасного призначення з потенційно гепатотоксичними препаратами (доведено численними експериментальними і клінічними дослідженнями). Зокрема, за результатами тримісячного рандомізованого, контрольованого, подвійного сліпого дослідження було доведено ефективність адеметіоніну в профілактиці гепатотоксичності циклоспорину у хворих на псоріаз, а також токсичної дії хіміотерапії в онкохворих [1, 24].

Дуже важливим є позитивний вплив адеметіоніну на суглоби (протиартритна дія) завдяки його участі в синтезі глікозамінгліканів (мукополісахаридів), які є основними структурними компонентами хрящів. На відміну від нестероїдних протизапальних препаратів лікування адеметіоніном не супроводжується ускладненнями в разі тривалого його використання. Слід зазначити, що максимальна ефективність препарату спостерігається за умови першочергового парентерального введення з подальшим пероральним прийомом.

Активними складовими препарату «Гепта-Мерц» є L-орнітин-L-аспартат — 2 амінокислоти, які забезпечують кінцеву стадію метаболізму білка в печінці (детоксикація аміаку з утворенням сечовини) та сприяють відновленню енергетичного потенціалу клітин. Цей препарат забезпечує значне зниження рівня аміаку (у хворих з хронічними захворюваннями печінки детоксикація аміаку знижена на 80 %) та чинить анаболічну та антикатаболічну дії. Останні властивості препарату «Гепта-Мерц» зумовлюють його ефективність у хворих на бульозні дерматози, зокрема акантолітичну пухирчатку [7].

При захворюваннях гепатобіліарної системи використовують вітаміни E, C,  $\alpha$ -ліпоєву кислоту (п'ята група гепатопротекторів). Як кофермент  $\alpha$ -ліпоєва кислота (споріднена з вітамінами речовина, яка утворюється ендogenous) бере участь в окиснювальному декарбоксілюванні  $\alpha$ -кетокис-

лот та пірвіноградної кислоти, а також сприяє зниженню вмісту глюкози в крові. Вітаміни-антиоксиданти та вітаміноподібні сполуки призначають при вірусних, хронічних токсичних та алкогольних гепатитах, цирозах печінки.

На сучасному етапі фармацевтичний ринок, незважаючи на різноманітність гепатопротекторів, пропонує надзвичайно незначну кількість відповідних препаратів, здатних зменшувати вияви холестази і спроможних розчиняти холестеринові камені в жовчному міхурі та протоках. Інноваційним кроком у гастроентерології вважається впровадження в клінічну практику препаратів урсодезоксихолевої кислоти (шоста група гепатопротекторів). Ефективність та безпечність урсодезоксихолевої кислоти, зокрема препарату «Урсофальк» доведено численними контрольованими рандомізованими дослідженнями [16, 37, 41]. Урсодезоксихолева кислота — це третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота, частка якої становить приблизно 3 % загального пулу жовчних кислот людини, яка має надзвичайно широкий спектр лікувальних ефектів. Терапевтичний спектр ефектів урсодезоксихолевої кислоти можна погрупувати таким чином: антихолестатичний, холеретичний, цитопротекторний, гіпохолестеринемічний, літолітичний, імуномодулювальний, антиапоптічний, антифібротичний та антиоксидантний [16, 22]. Як засіб патогенетичної терапії урсодезоксихолеву кислоту призначають при токсичних ураженнях

печінки, зокрема і спричинених застосуванням ліків, а також при алкогольних гепатитах, рефлюксній хворобі, внутрішньопечінковому холестазі вагітних, муковісцидозі та з метою профілактики жовчнокам'яної хвороби [37, 41].

## Висновки

На сьогодні в арсеналі лікарів є високоефективні неінвазивні методи діагностики патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічні дерматози. Максимально чутливим специфічним та доступним методом є  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий дихальний тест.

Включення гепатопротекторів до комплексної терапії хворих на хронічні дерматози із супутньою патологією гепатобіліарної системи забезпечує підвищення ефективності лікування, а також сприяє подовженню терміну ремісії та зменшенню частоти рецидивів.

Під час вибору гепатопротектора перевагу потрібно надавати препаратам, ефективність та безпечність яких доведено з позиції доказової медицини, зокрема есенціальним фосфоліпідам, препаратам урсодезоксихолевої кислоти, а також окремим амінокислотам (адеметіонін, орнітину аспарат).

Гепатопротектори рослинного, тваринного походження, вітаміни слід розглядати як препарати з вірогідною, але недоведеною ефективністю, що потребують подальшого поглибленого дослідження.

## Список літератури

1. Губергриц Н.Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 4 (18).— С. 74—81.
2. Загртдинова Р.М. и др. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции // Вестн. дерматол. и венерол.— 2006.— № 3.— С. 13—15.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А. И. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— № 3 (47).— 2009.— С. 35—42.
4. Кляритская И.Л. и др. Диагностическая ценность  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 5 (31).— С. 4—7.
5. Колганова К.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике // Здоров'я України.— 2009.— № 18 (223).— С. 53—55.
6. Короткий В.Н. и др. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении больных с печеночной недостаточностью, вызванной длительной механической желтухой // Новости медицины и фармации.— 2008.— № 10 (245).— С. 6—7.
7. Корсунская И.М. и др. Опыт применения Гепамерц в комплексной терапии псориаза // Клини. дерматол. и венерол.— 2008.— № 6.— С. 76—78.
8. Косухин А.Б. Связь клинических проявлений и течения псориаза с метаболическими нарушениями, их распро-
9. Кубергер М.Б. и др. Сочетанные аллергические кожные гастроинтестинальные поражения у детей // Педиатрия.— № 9.— 1999.— С. 64—67.
10. Курникова Г.Ю. та ін. Гепатотропные препараты в комплексном лечении больных псориазом // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2004.— № 3.— С. 33—36.
11. Литинська Т.О. Лікування хворих на хронічні дерматози з ураженням патології гепатобіліарної системи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3 (22).— С. 24—28.
12. Мазур І.А. и др. Клиническое применение тиотриазолина в терапии // Сучасна гастроентерол.— № 5 (25).— 2005.— С. 76—79.
13. Міхнева Н.В. Роль та місце  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту в діагностиці хронічних дифузних захворювань печінки: Автореф. дис. ...канд. мед наук: / НМУ ім. О.О. Богомольця.— К., 2004.— 19 с.
14. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клини. фармакол.— 2005.— № 14 (1).— С. 1—4.
15. Мясников Г.В., Осьодло Г.В. Холестероз жовчного міхура у військовослужбовців: клініка, діагностика, лікування та військово-лікарська експертиза: Методичні рекомендації.— К., 2011.— 39 с.
16. Наадинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum.— 2003.— № 6.— С. 318—322.
17. Осипова Л.С. Роль печени в обеспечении иммунологиче-

- скої реактивності організму і розвитку алергічних реакцій // Здоров'я України.— 2010.— № 1 (230).— С. 1—7.
18. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб.— К.: Манускрипт, 1998.— 447 с.
  19. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клин. медицина.— 1998.— № 10.— С. 45—48.
  20. Притуло О.А. и соавт. Клинический эффект эссенциальных фосфолипидов (препарат «Ливенциале форте») в комплексном лечении некоторых форм псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 2 (25).— С. 39—40.
  21. Пустова Н.О. Процеси колагеноутворення у хворих на псориаз та лікування виявлених змін: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / НМУ ім. О.О. Богомольця.— К., 2005.— 18 с.
  22. Степанов Ю.М., Филипова А.Ю. Дислипидемия у пациентов с неалкогольным стеатозом печени и билиарной патологией и пути ее коррекции // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 4 (54).— С. 46—51.
  23. Степанов Ю.М., Филипова А.Ю. Место «Эссенциале форте Н» в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Сучасна гастроентерол.— № 6 (32).— 2006.— С. 68—72.
  24. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоров'я України.— 2009.— № 6 (1).— С. 7—10.
  25. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— № 3 (13).— 2003.— С. 9—17.
  26. Фадеенко Г.Д. и соавт. Связь генетических факторов с прогрессированием фиброза печени при вирусных гепатитах В и С // Сучасна гастроентерол.— № 6 (32).— 2006.— С. 82—86.
  27. Харченко Н.В. та ін. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози.— К., 2008.— 168 с.
  28. Харченко Н.В. та ін. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування // Сучасна гастроентерол.— № 6 (56).— 2010.— С.68—72.
  29. Чекман І.С. та ін. Клініко-фармакологічні властивості та особливості застосування комбінованого гепатопротекторного препарату «Гепадиф» як препарату терапії супроводу при прийомі статинів // Сучасна гастроентерол.— № 4 (54).— 2010.— С. 77—82.
  30. Чернявський В.В. и др. Практический подход к диагностике и лечению стеатоза печени // Сучасна гастроентерол.— № 3 (47).— 2009.— С. 29—34.
  31. Швец Н.И., Бенца Т.М. Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 3 (47).— С. 43—49.
  32. Шостак С.Є. Ефективність Енерліву при дисфункціональних розладах біліарного тракту, поєднаних з іншою патологією органів травлення // Гастроентерологія.— 2008.— № 239.— С. 9—10.
  33. Юрьев К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность // Укр. мед. часопис.— № 3 (77).— 2010.— С. 59—66.
  34. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., проктол.— 2002.— № 1.— С. 1—4.
  35. King P., Perry M. Hepatotoxicity of chemotherapy // Oncologist.— 2001.— Vol. 6 (2).— P. 162—176.
  36. Lanzini A., Northfield T. Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones // Gastroenterology.— 1988.— Vol. 95.— P. 408—416.
  37. Nei S. and all. The role of ademethionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis // Clin. Drug. Invest.— 2002.— Vol. 22 (3).— P. 191—195.
  38. Osman E., Owen J.S., Burroughs A.K. Review article: S-Adenosyl-L-Methionine— a new therapeutic agent in liver disease? // Aliment Pharmacol. Ther.— 1993.— Vol. 7.— P. 21—28.
  39. Qi Cao et al. DLPC decreases TGF-β1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MARK in hepatic stellate cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.— 2002.— Vol. 283.— P. 1051—1061.
  40. Sass W. Урсодезоксихолевая кислота— эффективное средство лечения холестатических заболеваний печени и вирусного гепатита С // Сучасна гастроентерол. і гепатол.— 2000.— № 1.— С. 69—71.

Т.А. Литинская, Р.А. Степаненко

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев*

## Дифференцированный подход к назначению гепатопротекторов больным хроническими дерматозами (псориаз, красный плоский лишай, атопический дерматит, экзема) с сопутствующей патологией органов пищеварения

В статье описаны современные методы диагностики патологии гепатобилиарной системы и принципы терапии больных хроническими дерматозами (псориаз, красный плоский лишай, атопический дерматит, экзема).

К современным методам диагностики патологии гепатобилиарной системы относится <sup>13</sup>C-метацетиновый дыхательный тест (<sup>13</sup>C-МДТ), который характеризуется высокой специфичностью, чувствительностью, неинвазивностью, информативностью, простотой выполнения и абсолютной безопасностью для пациентов. На основании результатов <sup>13</sup>C-МДТ можно сделать вывод о наличии или отсутствии печеночной недостаточности, установить степень ее выраженности, классифицировать по стадиям. Кроме того, тест позволяет определить процент функционирующих гепатоцитов, что невозможно при использовании других методов исследования функции печени (биохимический анализ крови, УЗД).

Важной составляющей терапии больных хроническими дерматозами с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы является включение гепатопротекторов в схемы комплексного лечения. При назначении гепатопротекторов следует отдавать предпочтение препаратам, эффективность и безопасность которых доказана с позиции доказательной медицины.

**Ключевые слова:** хронические дерматозы, гепатобилиарная система, <sup>13</sup>C-метацетиновый дыхательный тест, гепатопротекторы.

T.O. Lytynska, R.L. Stepanenko

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Differentiated approach to prescribing hepatoprotectors to patients with chronic dermatoses (psoriasis, red flat lichen, atopic dermatitis, eczema) with concomitant diseases of the digestive system

The article describes the modern methods of diagnosis of hepatobiliary system pathology and principles of treatment of patients with chronic dermatoses (psoriasis, red flat lichen, atopic dermatitis, eczema).

Modern methods of diagnosis of hepatobiliary system pathology include  $^{13}\text{C}$ -methacetin breath test ( $^{13}\text{C}$ -MBT) which is characterized by high specificity, sensitivity, non-invasiveness, self-descriptiveness, easy execution and complete safety for patients. Based on the results of  $^{13}\text{C}$ -MBT, the conclusion can be made about the presence or absence of hepatic insufficiency, the degree of its severity and its stage can be determined. In addition, the test can determine the percentage of functioning hepatocytes, which is not possible with other methods of liver function tests (blood chemistry, ultrasound).

An important component of the treatment of patients with combined pathology of the skin and hepatobiliary system is the inclusion of the hepatoprotectors in the schemes of complex therapy. In this case, preference should be given to drugs whose effectiveness and safety were proven by evidence-based medicine.

**Key words:** chronic dermatites, hepatobiliary system,  $^{13}\text{C}$ -methacetin breath test, hepatoprotectors.

---

### Дані про авторів:

**Литинська Тетяна Олександрівна**, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, Олександрівська лікарня, корп. 2  
Тел. (044) 234-62-75. E-mail: t.litinska@gmail.com

**Степаненко Роман Леонідович**, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Д. Кауд

ГУ «Крымский государственный медицинский университет  
имени С.И. Георгиевского», Симферополь

# Псориаз и метаболический синдром как факторы взаимного отягощения дисбаланса эндокринной, иммунной систем и цитокинового гомеостаза. Перспективные направления болезньмодифицирующей терапии псориаза

В статье представлены данные о совместном патогенетическом механизме возникновения псориаза и метаболического синдрома, «точкой соприкосновения» которого является иммунный (включая цитокининдуцированный) дисбаланс и нарушение функциональной интеграции систем гомеостаза и иммунитета. Нарушения иммунного и цитокинового гомеостаза могут обуславливать все основные типы иммунной патологии, включая псориаз. Указанные факты рассматриваются в качестве базиса для разработки новых путей дифференцированной болезньмодифицирующей терапии псориаза. А также рассматривается важная задача клинической дерматологии — формирование дифференцированного патофизиологически обоснованного протокола лечения дерматологических заболеваний, ассоциированных с ожирением и инсулинорезистентностью. Даже при отсутствии клинических проявлений при псориазе остается субклиническое воспаление, поэтому так необходима длительная проактивная терапия, которая приводит к снижению системного воспаления и направлена на разные патогенетические звенья, в том числе на дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию.

## Ключевые слова

Псориаз, метаболический синдром.

Согласно современной научной концепции псориаз является мультифакторным заболеванием с участием множества средовых (30–40 %) и генетических (60–70 %) факторов, а его патогенетической основой является воспаление, ассоциированное с активацией клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью [1, 9, 17].

D. Sommer и соавт. (2006) подчеркивают, что в современном учении о псориазе весомая патогенетическая роль отводится хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической, патогенетической составляющей (иммунопатологический характер воспаления) приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям. В том ряду особое место занимает метаболический синдром, являющийся фактором рис-

ка развития не только сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и псориаза [21].

Метаболический синдром в популяции встречается в 10–24 % случаев [13, 15]. Кратко останавливаясь на патогенетической сути метаболического синдрома, следует упомянуть, что еще в 1923 году E. Kylin [5, 12] описал сочетание артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии и гиперурикемии. В последующем клиницисты не раз обращались к этой проблеме, описывая сочетание АГ и тех или иных расстройств метаболизма, однако термина, обозначающего подобное сочетание, не было. В 1988 году в своей Бантингской лекции G. Reaven [19] говорил о синдроме X, имея в виду сочетание ожирения, АГ, изменений липидного и углеводного обмена, а в 1989 году

N. Kaplan [11] выдвинул понятие «смертельный квартет» (сочетание ожирения, АГ, гипертриглицеридемии и сахарного диабета 2-го типа). В настоящее время термин «метаболический синдром» используется повсеместно, и нет попыток изменить терминологию применительно к упоминаемой патологии.

Критерии метаболического синдрома неоднократно менялись. Достаточно упомянуть критерии ВОЗ 1999 года, критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR 1999), критерии АТР III 2001 года (Adult Treatment Panel III), модифицированные критерии АТР III (ГНИЦ профилактической кардиологии, Москва). В 2005 году Международная диабетическая федерация (IDF) предложила критерии, широко применяемые в настоящее время. Согласно этим критериям, метаболический синдром устанавливают при абдоминальном ожирении (окружность талии у мужчин 94 см, у женщин — 80 см) и любых двух из четырех признаков: триглицериды > 155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия; холестерин липопротеидов высокой плотности < 39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин соответственно; АД сист. > 130 и/или АД диаст. > 85 мм рт. ст.; уровень глюкозы в плазме > 101 мг/дл (5,6 ммоль/л) [9].

По современным представлениям, в основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность (снижение действия инсулина, направленного на стимуляцию утилизации глюкозы тканями при нормальной концентрации инсулина) с последующим компенсаторным увеличением уровня инсулина в крови (гиперинсулинемия), что вызывает подъем АД за счет повышения активности симпатической нервной системы, гиперволемии, усиления пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (что сужает их просвет), повышения чувствительности сосудов к действию вазоконстрикторов, а также дисфункции эндотелия.

У больных с метаболическим синдромом с более выраженными изменениями углеводного обмена (вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа) часто отмечают поражения органов-мишеней, включая сердце, почки (микроальбуминурия), периферические, коронарные сосуды и сосуды глазного дна, а также кожу [4].

При прогрессировании нарушения толерантности к глюкозе (что является составляющей метаболического синдрома) развивается сахарный диабет 2-го типа. Однако имеется некое различие между этими состояниями: метаболический синдром при соответствующих лечебных мероприятиях может претерпеть обратное

развитие, тогда как сахарный диабет является необратимым состоянием. Метаболический синдром сопровождается нарушением жирового обмена, с другой стороны, выделяют так называемый европейский вариант метаболического синдрома, протекающий без ожирения (и как будто-бы не укладывающийся в принятые критерии метаболического синдрома, но тем не менее существующий).

Несомненный вклад в прогрессирующее поражение сосудов при метаболическом синдроме вносит дисфункция эндотелия, развивающаяся в условиях инсулинорезистентности и выражающаяся в снижении секреции оксида азота (NO) и повышении секреции мощнейшего вазоконстриктора — эндотелина-1. Придается также значение лептину — гормону, синтезируемому адипоцитами висцеральной жировой ткани. Сегодня хорошо известно, что уровень лептина тесно коррелирует с величиной индекса массы тела, АД, содержанием ангиотензина и норадреналина плазмы крови.

Следует подчеркнуть, что хотя метаболический синдром является проблемой прежде всего общесоматической, ассоциированной с атеросклерозом, острой коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом, интерес исследователей все чаще выходит за рамки кардиологического и эндокринологического аспектов синдрома. Так, установлено, что проявлением метаболического синдрома являются активация генерализованного неспецифического воспаления, а также жировая дистрофия печени [2, 7].

В контексте настоящего исследования особый интерес представляют исследования G. Yosipovitch и соавт. (2007), в которых доказана зависимость между ожирением и нарушениями функции кожи, включая физиологию кожи (барьерная функция, функционирование сальных и потовых желез, лимфатических сосудов кожи, структуры коллагена, заживление раны, капиллярное кровообращение, функции подкожной жировой клетчатки), а также повышенным риском развития широкого спектра дерматологических заболеваний (включая псориаз, акантоз nigricans, acrochordons, кератоз pilaris, hyperandrogenism и hirsutism, striae distensae, ожирение dolorosa, lymphedema, хроническая венозная недостаточность, плантарный гиперкератоз, панникулит, инфекционные болезни кожи, hidradenitis suppurativa, подагру и др.). С учетом этих фактов G. Yosipovitch и соавт. (2007) утверждают, что важной задачей клинической дерматологии является формирование особой патофизиологически обоснованной стратегии лечения дерматологических заболе-

ваний, ассоциированных с ожирением и инсулинорезистентностью [22].

В этой связи необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство научных публикаций по данной проблематике не касаются патофизиологических аспектов ассоциации метаболического синдрома (инсулинорезистентности, ожирения) и псориаза, а представляют собой эпидемиологические исследования. Так, учитывая подобие метаболических нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме, определенный интерес представляют исследования (включающие 40 тыс. больных) T. Henseler и E. Christophers (1995), в ходе которых выявлено достоверное повышение заболеваемости сахарным диабетом у больных псориазом [10]. С другой стороны, G. Romano и соавт. (1998) установили, что распространенность псориаза у больных сахарным диабетом составляет 9 %, что существенно выше, чем в популяции [20].

Учитывая единичный характер публикаций, раскрывающих возможные механизмы патогенетического базиса повышенного риска развития псориаза у лиц с метаболическим синдромом (что может открыть новые пути дифференцированной терапии заболевания), особый интерес по нашему мнению представляет сформулированная в последние годы научная концепция, согласно которой инсулинорезистентность может являться не этиологическим, а лишь промежуточным звеном формирования метаболического синдрома, и в основе его развития лежат более глубокие нарушения. Предполагается участие иммунного дисбаланса, генетических дефектов, многофакторного эндокринного дисбаланса, которые могут приводить к разным проявлениям метаболического синдрома, включая дерматологические заболевания.

Особый научный интерес заслуживает сформулированная в последние годы научная концепция (L. Puig-Sanz, 2007; W. Sterry и соавт., 2007), согласно которой при метаболическом синдроме формируются цитокинзависимые (с участием TNF- $\alpha$ , EGF, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) патогенетические механизмы риска развития и прогрессирования как гипертензии и коронарной болезни сердца, так и псориаза, артритов и болезни Крона. С. Dinarello (2007) установлено, что важное значение в регуляции аппетита и развитии ожирения играет IL-18 (цитокин семейства IL-1 $\beta$  — главного медиатора развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма) — ключевой цитокин в патогенетических моделях кожных изменений при системной красной волчанке, а также псориазе,

ревматоидном артрите, болезни Крона и реакции «трансплантат против хозяина».

Известно, что диапазон влияния цитокинов на метаболизм веществ в целом очень широк и включает влияние интерлейкинов на регуляцию термогенеза (эндогенный пирогенал), уровень липидов в крови, стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, стимуляцию секреции соматотропного гормона, подавление функции щитовидной железы и др. К основным биологическим эффектам интерлейкинов относится также их влияние на гемопоэз, дифференцировку и созревание В-лимфоцитов (фактор-2, стимулирующий В-лимфоциты), выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, индукцию генов различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген) [8, 16].

Участие цитокинов в развитии эндокринного дисбаланса при метаболическом синдроме может осуществляться за счет активации под влиянием IL-6 гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, блокады синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона, повышения уровня адренокортикотропного гормона и кортизола [14, 18]. Необходимо подчеркнуть, что используемые при ряде цитокинассоциированных заболеваний (включая ревматоидный артрит, болезнь Крона, кожные проявления системных заболеваний соединительной ткани и др.) глюкокортикоиды подавляют выработку большинства цитокинов у человека как *in vitro*, так и *in vivo*. Так, под действием глюкокортикоидов мононуклеарные лейкоциты могут синтезировать прямой антагонист рецепторов к IL-1, чем подавляется IL-1-опосредованная аккумуляция лейкоцитов в очаге воспаления, супрессия индуцированной пролиферации тимоцитов. Установлено также, что при дефиците эндогенных половых стероидных гормонов (например, при метаболическом синдроме и старении) увеличивается секреция глюкокортикоидов параллельно снижению их метаболизма и уменьшению содержания глюкокортикоидных рецепторов в различных тканях, что сопровождается снижением функциональной активности иммуноцитов [4].

Известно также, что при воспалении иммунопатологического характера (в том числе и при псориазе) последовательно секретируются такие цитокины, как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6. Затем IL-6 начинает подавлять секрецию TNF- $\alpha$  и IL-1, активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса.

Установлено также, что клетки в очаге воспаления экспрессируют рецепторы к цитокинам. Причем рецепторы к цитокинам существуют и в другой, растворимой форме, представляющей собой внеклеточный домен мембранного рецептора. Благодаря участию этой растворимой формы биологические эффекты цитокинов реализуются даже в тех клетках, которые не имеют мембранного рецептора цитокинов. Так, в частности, растворимый рецептор IL-6 (gp130) обеспечивает передачу сигнала других цитокинов и факторов роста, включая IL-11, онкостатин-М, фактор подавления лейкоза, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотропин-1 и лептин.

Применительно к проблеме псориаза, заболевания прежде всего иммунопатологического (иммуновоспалительного) характера, особый интерес представляет изучение функциональной интеграции иммунной (включая группу медиаторов межклеточного взаимодействия — цитокинов) и других важнейших систем, участвующих в инициации и регуляции иммунного воспаления.

Как известно, IL-1 представляет собой один из наиболее важных медиаторов иммунной системы. Большая часть IL-1 продуцируется клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Этот цитокин может также вырабатываться в ответ на стимуляцию и повреждение экзогенными и эндогенными агентами и другими клетками — глиальными, эпителиальными, мезангиальными и другими. Под влиянием ряда стимуляторов клеточных реакций (например, лимфотоксинов) IL-1 экспрессируется на мембранах эндотелиальных клеток и фибробластов. IL-1 способен инициировать синтез ФАТ и экскрецию ингибитора активатора плазминогена лейкоцитами. В свою очередь плазмин — протеолитический фермент системы фибринолиза — оказывает модулирующее влияние на клетки-продуценты IL-1. Установлено, что обработка IL-1 эндотелиальных клеток приводит к снижению экспрессии на них тканевого активатора плазминогена и повышению экспрессии его ингибитора. Доказано также, что в эксперименте IL-1 может тормозить нормальную и повышенную фибринолитическую активность, однако глубокая депрессия системы фибринолиза при этом не отмечается.

Тромбин и IL-1 оказывают сходное действие на эндотелий, стимулируя синтез простагландинов, образование ФАТ, активатора плазминогена, повышая адгезию лейкоцитов. Выявлена положительная обратная связь между тромбином и IL-1, так как IL-1 является потенциальным индуктором синтеза эндотелием прокоагулянта — тканевого фактора, а образующийся

затем в процессе свертывания крови тромбин индуцирует продукцию IL-1 этими клетками.

Таким образом, накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о тесных межсистемных контактах, включая функциональную интеграцию иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем при воспалительных процессах различной локализации, что может свидетельствовать о патофизиологической обоснованности поиска путей лечебной коррекции их нарушений.

Необходимо также подчеркнуть, что иммунное воспаление при псориазе — точка приложения действия болезньюмодифицирующих препаратов, являющихся препаратами патогенетического действия.

Некоторые исследователи считают псориаз (ПС) ангиогенеззависимым заболеванием, так как активация Т-лимфоцитов приводит к выраженному расширению капилляров поврежденной кожи. Главной особенностью ангиогенеза при ПС является усиленная пролиферация эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов (посткапиллярных венул). В настоящее время считают, что кератиноциты эпидермиса больных ПС являются основным источником проангиогенных факторов — IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF.

VEGF признан ключевым проангиогенным фактором, ответственным за образование новых кровеносных сосудов в псориатических бляшках.

У пациентов с различными иммуноопосредованными болезнями, включая ПС, отмечается высокий риск развития заболеваний системной коморбидности, например, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета, лимфомы, рассеянного склероза. При ПС чаще, чем в общей популяции, встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др.). Предполагают, что развитие коморбидных состояний основано на общности патогенеза сочетающихся заболеваний. По данным клинических исследований, ПС сам по себе может быть фактором риска развития атеросклероза, что согласуется с представлением об участии хронического системного воспаления в развитии обоих заболеваний.

В литературе имеются немногочисленные сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при ПС, дисфункции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с ПС и артериальной гипертензией установлена на основании исследования содержания в сыворотке крови нескольких факторов регуляции роста

сосудов (VEGF) и медиаторов повреждения эндотелия (гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия). Почти у 90 % пациентов с ПС выявлено значительное (более чем в 4 раза) повышение содержания VEGF в крови относительно показателя лиц контрольной группы.

В литературе представлены единичные результаты применения статинов у больных ПС. Терапия симвастатином у 7 пациентов в течение 8 недель привела к достоверному уменьшению индекса PASI на 47,3 %, а также улучшению качества жизни по шкале DLQI (Dermatology Life Quality Index; индекс качества жизни при заболеваниях кожи). Лечение аторвастатином 48 больных распространенным ПС и артериальной гипертензией в сочетании со стандартной терапией достоверно способствовало уменьшению содержания в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекса PASI к концу 1-го месяца лечения. К 6-му месяцу терапии отмечено дальнейшее нарастание клинического эффекта.

Розувастатин является статином последнего поколения, полностью синтетическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Одна из главных особенностей розувастатина — гиполипидемическая эффективность уже в начальной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с ее повышением. Установлено, что препарат способен достоверно повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (как независимого маркера кардиоваскулярного риска), его эффективность превосходит таковую

аторвастатина. Мощный противовоспалительный потенциал розувастатина объясняется его способностью достигать высоких концентраций в системном кровотоке, тогда как другие статины действуют только в печени.

Наш опыт использования в комплексной терапии пациентов с обычным ПС в возрасте 47–65 лет розувастатина (в дозе 10 мг) свидетельствует не только о гиполипидемическом, но и о противовоспалительном действии препарата. В процессе терапии розувастатином отмечено достоверное снижение уровней VEGF, СРБ, IL-6, ОХС, ХС ЛПНП относительно показателей пациентов до лечения, а также достоверное уменьшение значения индекса PASI. Важно, что каких-либо побочных явлений, изменений уровня печеночных трансаминаз, билирубина и глюкозы крови на фоне приема розувастатина не выявлено.

Таким образом, терапия розувастатином способствовала снижению содержания атерогенных фракций липидов и факторов воспаления, а также уровня VEGF. Вероятно, не только гиполипидемический, но и плейотропные эффекты (снижение активности воспаления, улучшение функции эндотелия, нормализация ангиогенеза) стабилизируют псориазический процесс, что подтверждают клинические результаты [7].

Резюмируя представленные в обзоре литературы научные данные, можно констатировать большой интерес исследователей к проблеме патогенетических механизмов ассоциированного течения псориаза и метаболического синдрома.

## Список литературы

1. Бадюкин В.В. Псориазический артрит: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2003.— 38 с.
2. Маньковский Б.Н. Современные принципы терапии лиц с метаболическим синдромом // *Medicus Amicus*.— 2005.— № 5.— С. 18–24.
3. Сариян Е.И. Применение статинов для коррекции дисфункции эндотелия при псориазе // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*.— 2012.— Т. 57, № 8.— С. 38–41.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром.— М.: Медиа Медика, 2004.— 168 с.
5. Buchner N., Krumbain A., Rohn S. Effect of thermal processing on the flavonols rutin and quercetin // *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.*— 2006.— Vol. 20, N 21.— P. 3229–3235.
6. Chen Y.C., Shen S.C., Lee W.R. et al. Inhibition of nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide induced inducible NOS and cyclooxygenase-2 gene expressions by rutin, quercetin, and quercetin pentaacetate in RAW 264.7 macrophages // *J. Cell. Biochem.*— 2001.— Vol. 82, N 4.— P. 537–548.
7. Donnini S., Finetti F., Lusini L. et al. Divergent effects of quercetin conjugates on angiogenesis // *Br. J. Nutr.*— 2006.— Vol. 95, N 5.— P. 1016–1023.
8. Fudenberg H. Basic and clinical immunology.— Los-Atlas: (LMP), 1995.— 456 p.
9. Gladman D.D. Psoriatic arthritis // *Oxford textbook of rheumatology* / eds.: P.J. Maddison, D.A. Isenberg, P. Woo, D.N. Glass.— New-York: Oxford University Press, 1998.— P. 1071–1084.
10. Henseler T., Christophers E. Disease concomitance in psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— Vol. 32.— P. 982–986.
11. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.*— 1989.— Vol. 149.— P. 1514–1520.
12. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperturikämie syndrome // *Zentralbl. Inn. Med.*— 1923.— Vol. 44.— P. 105–127.
13. Mychka V., Gornostaev V., Bogieva R. Glimperide in patients with Type 2 diabetes mellitus and numerous cardiovascular risk factors // 18-th International Diabetes Federation Congress (Paris, France, 24– 29 August, 2003).— Paris, 2003.— P. 127–129.
14. Naitoh Y., Fukata J., Tominaga T. et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1994.— Vol. 155.— P. 1459–1463.
15. Natali A., Quinones G.A., Azzili F. et al. Hypertension and insulin sensitivity // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2005.— N 26.— P. 556–563.

16. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 55, N 5.— P. 829—835.
17. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 113.— P. 1664—1675.
18. Papanicolaou D.A., Petrides J.S., Tsigos C. et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines // *Am. J. Physiol.*— 1996.— Vol. 271, N 3, pt. 1.— P. 601—605.
19. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.*— 1988.— Vol. 37.— P. 595—1607.
20. Romano G., Moretti G., Di Benedetto A. et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 1998.— Vol. 39.— P. 101—106.
21. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M. et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.*— 2006.— Vol. 298, N 7.— P. 321—328.
22. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 56, N 6.— P. 901—916.

Д. Кауд

*ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», Сімферополь*

## Псоріаз і метаболічний синдром як взаємообтяжливі чинники дисбалансу ендокринної, імунної систем і цитокінового гомеостазу. Перспективні напрями хворобомодифікувальної терапії псоріазу

У статті наведено дані про спільний патогенетичний механізм виникнення псоріазу і метаболічного синдрому, точкою дотику якого є імунний (зокрема індукований для цитокіну) дисбаланс і порушення функціональної інтеграції систем гомеостазу та імунітету. Порушення імунного і цитокінового гомеостазу можуть зумовлювати всі основні типи імунної патології, зокрема псоріаз. Вказані факти розглянуто як базис для розроблення диференційованої хворобомодифікувальної терапії псоріазу. Також розглядається важливе завдання клінічної дерматології — формування диференційованого патофізіологічно обґрунтованого протоколу лікування дерматологічних захворювань, що асоціюються з ожирінням та інсулінорезистентністю. Навіть за відсутності клінічних виявів при псоріазі залишається субклінічне запалення, тому необхідна тривала проактивна терапія, яка зменшує системне запалення і спрямована на різні патогенетичні ланки, зокрема і дисліпідемію, ендотеліальну дисфункцію.

**Ключові слова:** псоріаз, метаболічний синдром.

D. Kaud

*SI «Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky», Simferopol*

## Psoriasis and metabolic syndrome as factors of mutual aggravation of imbalance of endocrine, immune systems and cytokine homeostasis. Perspective directions of illness-modifying therapy of psoriasis

The article presents the data about the joint pathogenic mechanism of psoriasis and metabolic syndrome origin, whose «point of contiguity» is an immune (including cytokine induced) imbalance and disturbance of functional integration of the systems of homeostasis and immunity. Disturbances of immune and cytokine homeostasis can stipulate all basic types of immune pathology including psoriasis. The indicated facts are considered as a base for development of a differentiated illness-modifying therapy of psoriasis. We also reviewed an important task of clinical dermatology — the formation of the differentiated, pathophysiologically grounded protocol of treatment of dermatological diseases associated with obesity and insulin resistance. Even at absence of clinical manifestation of psoriasis, there is subclinical inflammation, that's why the protracted proactive therapy is necessary which reduces systemic inflammation and is directed at different pathogenic links including dyslipidemia, endothelial dysfunction.

**Key words:** psoriasis, metabolic syndrome.

### Дані про автора:

Кауд Дія, к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського»

E-mail: amirak@mail.ru

І.В. Гуль

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## *Helicobacter pylori* та її зв'язок з розвитком хронічної кропив'янки

Останнім часом з'явилися поодинокі статті про роль *Helicobacter pylori* в патогенезі хронічної кропив'янки, але дані наукових досліджень досить суперечливі. У статті проведено огляд літератури щодо впливу *Helicobacter pylori* на розвиток хронічної кропив'янки, описано відповідний клінічний випадок.

### Ключові слова

*Helicobacter pylori*, хронічна кропив'янка, гени патогенності, цитокіни, автоімунний процес, гістамін.

Останніх тридцять-сорок років увага вчених і лікарів-алергологів прикута переважно до бронхіальної астми та алергійного риніту, щодо яких розроблено ефективні методи діагностики та лікування. Інші алергійні хвороби менше досліджені, хоча вони також становлять значну проблему як для хворих, так і для лікарів. Такою хворобою є хронічна кропив'янка (ХК) [16], яку виявляють приблизно у 15–20 % населення Землі, переважно в молодому віці та в жінок [39]. Причинами ХК можуть бути харчові продукти, що є гістамінлібераторами або які містять гістамін; лікарські засоби, паразитарні інвазії, отрута перетинчастокрилих, бактерії, віруси, гриби, фізичні та психогенні фактори, супутня патологія внутрішніх органів [22]. Останнім часом з'явилися поодинокі статті про роль гелікобактерної інфекції у патогенезі ХК [29, 42, 47], однак ці дані є фрагментарними та неоднозначними.

Метою роботи є огляд літератури, в якій описано вплив гелікобактерної інфекції на виникнення і перебіг ХК, та ілюстрація клінічним випадком, що підтверджує актуальність питання.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що *Helicobacter pylori* (НР) – найпоширеніша інфекція в усьому світі [25]. У США та країнах Західної Європи інфіковано майже 30 % населення, у Східній Європі – 40–70 %, а в Україні та Росії – 50–80 % [12]. НР спричинює розвиток хронічного гастриту, пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, екстранодальної слизово-асоційованої лімфоми (MALT) або аденокарциноми шлунка [15].

Науковці останніми роками спрямовують увагу на вивчення ролі НР у патогенезі інших хвороб. НР чинить полісистемний вплив, що доводить велика кількість досліджень щодо її ролі у виникненні та прогресуванні багатьох хвороб. У літературі знайдено дані про вплив НР на розвиток ішемічної хвороби серця [18, 30–32, 45], бронхіальної астми та хронічного бронхіту [5, 10, 18, 38]; хвороб Паркінсона та Альцгеймера [36, 41], цукрового діабету обох типів [7, 37], залізодефіцитної анемії [12, 24, 27, 45], ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури [33, 45], хвороби Бехчета [35], акне [3], глаукоми [43], середнього отиту [44]. НР відіграє роль у виникненні карієсу, гінгівіту, ускладнює перебіг запальних процесів у пародонті. Особливо патогенні властивості НР виявляються у разі утворення пародонтальних кишень [26]. Що більший ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка НР, то менша кількість біфідобактерій у товстій кишці, що сприяє збільшенню в ній кількості грибів роду *Candida* [28]. Описано також вплив НР на перебіг хронічного панкреатиту [6]. Висловлюються думки про етіологічну роль бактерії у розвитку раку підшлункової залози [40], гепатоканцерогенезу [8, 9], раку легень [48] та гортані [23]. Є дані, що після ерадикаційної терапії НР-інфекції підвищується індекс маси тіла [7]. Крім того, НР має вплив на вміст мікроелементів – міді, цинку, магнію, заліза [1, 11]. Отже, НР впливає практично на всі органи і системи, що, ймовірно, зумовлено особливостями бактерії.

Відомо, що НР — це грамнегативні, спіралеподібні, уреазопозитивні бактерії із джгутиками на одному кінці. Розміщуються в товщі слизу переважно воротарного відділу шлунка або під слизом, можуть проникати в міжклітинний простір [17]. Гени, що відповідають за вірулентність НР, зібрані в одному з сегментів її хромосоми — островці патогенності (PAI — pathogenicity associated island) [15].

До основних генів патогенності належать VacA (vacuolating cytotoxin), CagA (cytotoxin-associated gene A), IceA (induced by contact with epithelium), BabA (blood group antigen-binding adhesion) [7].

Білок гена VacA викликає утворення пор у цитоплазматичній мембрані, збільшує її проникність, унаслідок чого в цитоплазмі виникають вакуолі. Під впливом VacA вивільняється цитохром і активуються каспази-3, що є стимуляторами апоптозу епітеліальних клітин [15]. Ген патогенності VacA має дві варіабельні ділянки — S- і m-регіони. Для генотипу S1m1 характерна висока цитотоксичність, а комбінація S2m2 супроводжується незначною токсичністю. Більшість VacA S1m1-штамів НР мають CagA та належать до НР I типу. Штам НР II типу має генотип S2m2 без CagA, тому для нього не характерна висока патогенність, оскільки такі бактерії легко фагоцитуються макрофагами [7]. У сироватці крові в групі пацієнтів з НР I типу вміст інтерлейкіну 1 бета (ІЛ-1 $\beta$ ) і фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) вищий у 1,6 разу, ніж при НР II типу ( $p < 0,05$ ). Встановлено пряму кореляційну залежність між ІЛ-4 і ІЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ) та ІЛ-4 і ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) [20].

В експериментах *in vitro* виявлено, що білок CagA індукуює утворення СОХ-1 (cyclooxygenase) та ІЛ-8 [2]. Також CagA сприяє утворенню фактора активації тромбоцитів, який порушує мікроциркуляцію в епітеліальному покриві і є гемотоксином для нейтрофілів та еозинофілів. Нейтрофіли стають джерелом утворення як ІЛ-8, так і інших цитокінів, зокрема ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ . За хронізації інфекції НР у вогнищі запалення переважають Т-хелпери 2-го типу, які синтезують ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4, ІЛ-10. Згадані цитокіни стимулюють синтез імуноглобулінів (переважно IgG), що сприяють активації антитільних механізмів ураження слизової оболонки [15].

До генів патогенності НР також належить IceA, який може бути двох типів. При інфікуванні штамом НР IceA1 спостерігається більше виражена інфільтрація слизової оболонки шлунка поліморфноядерними лейкоцитами, ніж за умов інфікування НР з генотипом IceA2. Ген патогенності BabA є білком-посередником, що

сприяє процесові адгезії під час взаємодії із системою антигенів крові Lewis на слизовій оболонці шлунка. Цей ген також є маркером високого ризику ускладнень, зокрема виразкових кровотеч [7]. Важливим моментом патогенності НР є здатність рухатися у в'язкому середовищі (слиз), що забезпечується джгутиками, основу яких становлять білки FlaA і FlaB, закодовані генами flaA і flaB [15].

Особливістю НР є те, що вона продукує велику кількість ферментів — уреазу, оксидазу, каталазу, лужну фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, фосфоліпазу, білок-інгібітор секреції соляної кислоти, супероксиддисмутази. Останній фермент свідчить про участь реактивних форм кисню і азоту оксиду [17]. Найбільше значення має уреазу, яку виробляє НР у великій кількості. Вона є фактором хемотаксису, активує моноцити і лейкоцити, які своєю чергою виділяють цитокіни і продукують вільні радикали, що пошкоджують епітелій [13]. Процес, унаслідок якого накопичуються вільні радикали, називають окисним стресом [21]. Також уреазу розщеплює сечовину до аміаку та вуглекислого газу, що створює навколо НР лужне середовище, яке призводить до гіпергастринемії, внаслідок чого зменшується кількість соматостатину і збільшується секреція соляної кислоти [4, 14].

Крім того, тривала персистенція НР в організмі людини призводить до накопичення сироваткових антитіл, за якими можливо виявити факт інфікування при субклінічних формах і в стадії ремісії [19].

Механізм впливу НР на розвиток ХК дотепер невідомий. Причиною може бути автоімунний процес, що виникає внаслідок антигенної подібності ліпосахаридного антигену НР до антигенів групи крові (за системою Lewis) і антигенів клітин шлункового епітелію [7, 42].

Загальновідомо, що гістамін є найважливішим медіатором розвитку ХК. Він призводить до скорочення ендотелію у венулах та розширення між-ендотеліальних проміжків. На мікроциркулярне русло гістамін впливає через H<sub>1</sub>-рецептори. Найважливішим джерелом гістаміну є тучні клітини і споріднені з ними базофіли крові. Гістамін виділяється з них у відповідь на вплив цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8) [30]. Гістамін, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-4 регулюють експресію адгезованих молекул на ендотеліальних клітинах і сприяють міграції циркулюючих запальних клітин з кров'яного русла, що і викликає уртикарні пошкодження шкіри [46].

Симптоми ХК більше виражені у НР-позитивних пацієнтів. На вираженість симптомів впливає щільність колонізації та інтенсивність запальної інфільтрації слизової оболонки шлунка. У 80 %

НР-позитивних пацієнтів настала повна ремісія ХК після ерадикаційної терапії [29].

Наводимо клінічний випадок, який свідчить про те, що ХК є проблемою не суто алергією. Такі хворі потребують прицільного обстеження.

*Пацієнтка К., 61 рік*, госпіталізована ургентно до алергологічного відділу 1-ї міської клінічної лікарні м. Львова у листопаді 2011 р. з діагнозом: ХК, набряк Квінке (верхня губа). Скарги на висип з відчуттям «жалення кропивою» по всьому тілі, набряк верхньої губи. Вважає себе хворою протягом 7 років. Висип і свербіж різної активності непокоять майже постійно. Лікувала-ся один раз стаціонарно в алергологічному відділенні (2006), приймала низькі дози глюкокортикостероїдів та антигістамінні препарати, але покращення наставало лише під час лікування. Протягом усього періоду хвороби самостійно приймала різні антигістамінні препарати, які дещо зменшували свербіж і кількість уртикарій. Фактори, що провокували висипи, не могла встановити. З анамнезу життя відомо, що чотири роки тому з'явилися печія та біль в епігастральній ділянці. Зроблено езофагогастродуоденоскопію, під час якої, зі слів хворої, виявлено ознаки хронічного гастриту (тип гастриту не знає). НР не визначали. З того часу симптоматично застосовувала антацидні препарати. Алергологічні реакції іншого типу не спостерігалися. На момент первинного огляду активність кропив'янки відповідала 5 балам згідно з рекомендаціями Європейської академії алергології і клінічної імунології (2009) [49]: уртикарій 32 елементи (2 бали); сильний свербіж, що заважав повсякденній діяльності і сну (3 бали). Пальпаторно виявлявся помірний біль в епігастральній ділянці. Хвору було обстежено згідно з клінічними протоколами. Загальні аналізи крові та сечі без відхилень від норми. Яєць гельмінтів у калі не виявлено. Біохімічний аналіз крові: серомукоїди 1,010 ум. од., СРП (++++), інші в межах норми. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка не збільшена, розміри правої частки 130 мм, лівої — 56 мм, ехогенність підвищена, є ознаки жирової інфільтрації легкого ступеня. Діаметр *v. porta* 8,0 мм, *v. cava inferior* 17 мм. Жовчний міхур розташований типово, розміри 53 на 20 мм, вміст гомогенний, стінка не потовщена, холедох не розширений. Підшлункова залоза однорідної

структури, ехогенність підвищена, контур чіткий, розміри: головка — 14 мм, тіло — 14 мм, хвіст — 15 мм. Ліва нирка 107 на 49 мм, паренхіма чітка, 18 мм, чашково-мискова система не розширена, є кристали солей. Права нирка 81 на 38 мм, паренхіма чітка, 14 мм, чашково-мискова система подвоєна. Розмір селезінки 103 на 43 мм. Ультразвукове дослідження органів малого тазу і щитовидної залози не виявило відхилень від норми. Езофагогастродуоденоскопія: стравохід без особливостей. У шлунку помірна кількість світло-зеленого каламутного вмісту, у верхній і середній третині слизова оболонка без особливостей, в антральному відділі помірно гіперемована, набрякла, блискуча. Складки звичайних розмірів, перистальтика активна. Пілорус звичайний, замикається частково, є рефлюкс жовчі. Слизова цибулини дванадцятипалої кишки гіперемована, набрякла, на всіх стінках ерозії 0,3–0,5 см. Постбульбарний відділ без особливостей. Висновок: дуоденогастральний рефлюкс, ерозивний дуоденіт. Імунохроматографічне дослідження на НР Ag (СІТО TEST, фірма Pharmasco) позитивний. Пацієнтці проведено ерадикаційну терапію 7 днів (кларитроміцин 500 мг, амоксицилін 1000 мг, омепразол 20 мг, усе 2 рази на добу). Через місяць повторно зроблено загальний і біохімічний аналіз крові — серомукоїди 0,320 ум. од., СРП (+), інші показники в межах норми. Скарг пацієнтка не мала, почувалася задовільно. Під час огляду уртикарій не виявлено. Болю в епігастральній ділянці під час пальпації немає. Хвору було поінформовано про можливість повторного інфікування НР.

Отже, з огляду літератури можна виділити три моменти патогенетичного впливу НР на розвиток ХК: 1) автоімунний процес — унаслідок антигенної подібності ліпополісахаридного антигену НР до антигенів групи крові (за системою Lewis) та антигенів клітин шлункового епітелію; 2) вироблення в результаті життєдіяльності НР ряду цитокінів, що сприяють вивільненню гістаміну з тучних клітин, який провокує появу уртикарій; 3) НР спричинює запалення травного каналу, тим самим полегшує абсорбцію антигенів. Тому при ХК загальнообов'язковим методом дослідження має бути визначення НР. На нашу думку, проблема потребує подальшого вивчення.

## Список літератури

- Албок Є.Й., Чопей І.В. Особливості мікроелементного обміну у хворих із гастритом типу В і супутнім анемічним синдромом // *Сімейна медицина*.— 2011.— № 3.— С. 80—84.
- Алібек К., Гречаний Л.А., Клименко Т.П. та ін. Бактерії можуть спричиняти рак: очевидно чи неймовірно? // *Інфекційні хвороби*.— 2007.— № 4.— С. 62—77.
- Андрійчук В.Б. Особливості клініки при ранніх, пізніх та рожевих акне при супутньому хелікобактерасоційованому гастриті // *Міжн. вісн. медицини*.— 2011.— № 1—2 (4).— С. 11—13.
- Благовещенська А.В. Вплив антихелікобактерної терапії на систему регуляторних гастропептидів у студентів з НР-асоційованою дуоденальною виразкою // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*.— 2008.— № 2.— С. 31—34.
- Большот Ю.К., Калічевська М.В. Вплив інфекції *Helicobacter pylori* на перебіг бронхіальної астми у дітей // *Сімейна медицина*.— 2011.— № 3.— С. 45—48.
- Губергріч Н.Б. Поджелудочная железа и *Helicobacter pylori* // *Суч. гастроентерол.*— 2008.— № 3.— С. 84—89.
- Евстигнеев И.В. Инфекция, обусловленная *Helicobacter pylori*: состояние проблемы и преспективы // *Клін. імунол., алергол., інфектол.*— 2011.— № 6—7.— С. 14—19.
- Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний // *Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол.*— 2008.— № 4.— С. 14—22.
- Исаева Г.Ш., Абузарова Э.Р., Валеева Ю.В. и др. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы // *Журн. микробиол.*— 2009.— N 2.— С. 96—101.
- Колеватых Е.П. Показатели гуморального иммунного статуса у больных с бронхообструктивным синдромом при хелікобактерасоціированной гастродуоденальной патологии // *Аллергол. и иммунол.*— 2008.— № 3 (9).— С. 284.
- Колесник П.О., Созонюк Т.В., Ариповський О.В. та ін. Дослідження вмісту мікроелементів (Cu, Zn, Fe) у крові хворих на ішемічну хворобу серця та мігрень, що асоційовані з хелікобактеріозом // *Сімейна медицина*.— 2010.— № 1.— С. 95—99.
- Кривий В.В. Пептична виразка, асоційована з *Helicobacter pylori* у поєднанні з залізодефіцитною анемією: особливості поєданого перебігу, діагностики та лікування: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Сімферополь, 2011.— С. 1.
- Курик О.Г., Митуріч Г.Д., Баздирев В.В. Виразки шлунка і дванадцятипалої кишки: погляд морфолога // *Медицина на транспорті України*.— 2011.— № 1.— С. 66—71.
- Маев І.В., Кучерявий Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельний поліморфізм інтерлейкіна-1β при хелікобактеріозі // *Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол.*— 2008.— № 5.— С. 4—11.
- Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Ишанкулова Д.М. Клиническое значение генотипирования *H. pylori* // *Клиническая медицина*.— 2008.— № 12.— С. 8—12.
- Пухлик Б.М. Кропив'янка— складна міждисциплінарна проблема // *Клін. імунол., алергол., інфектол.*— 2011.— № 2.— С. 35—39.
- Радченко О.М. Континуум хелікобактерної інфекції: 25 років визнання та вивчення. Чи все вирішено? // *Клін. імунологія., алергол., інфектол.*— 2011.— № 3.— С. 39—44.
- Рубцова Є.І., Чопей І.В., Корабельщикова М.О. та ін. Вивчення інфікованості *Helicobacter pylori* хворих з кардіальною та легеневою патологією // *Суч. гастроентерол.*— 2007.— № 4.— С. 33—35.
- Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения северо-западного федерального округа Российской Федерации // *Журн. микробиол.*— 2011.— № 4.— С. 84—88.
- Степченко А.А., Прибылова Н.Н. Противовоспалительная цитокинемия как фактор защиты при язвенной болезни, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // *Аллергол. и иммунол.*— 2009.— № 1 (10).— С. 124.
- Страшок А.А. Оксидативный стресс при дуоденальной язве в подростковом возрасте // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*.— 2008.— № 2.— С. 39—42.
- Томас П. Хэбиф. Крапивница // *Кожные болезни. Диагностика и лечение*.— 2007.— С. 84—97.
- Томаш О.В., Руденко М.М., Сибільов А.В. та ін. Профілактика раку шлунка, асоційованого з п'ятирічним хелікобактером: сучасний стан проблеми // *Медицина транспорту України*.— 2008.— № 1.— С. 92—95.
- Хоменко Л.О. Особливості формування моторно-евакуаторних порушень у студентів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в поєднанні з залізодефіцитною анемією та їх корекція // *Вісн. проблем біології і медицини*.— 2009.— № 1.— С. 139—141.
- Подиков Г.В., Зякун А.М., Климова Е.В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции // *Эпидемиол. и инф. болезни*.— 2011.— № 2.— С. 46—49.
- Чобатов Р.Э., Мамедов Р.М. Особенности клинического течения и эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта, ассоциированных *Helicobacter pylori* // *Межд. мед. журнал*.— 2009.— № 4.— С. 80—83.
- Чопей І.В., Албок Є.Й., Колесник П.О. та ін. Анемічний синдром, асоційований з *Helicobacter pylori* // *Лабор. діагностика*.— 2008.— № 3 (45).— С. 43—47.
- Шемеровский К., Барышникова Н., Успенский Ю. и др. Хеликобактериоз и синдром обстипации // *Врач*.— 2009.— № 2.— С. 16—19.
- Abdou A.G., Elshayeb E.I., Farag A.G.A. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies // *Int. J. of Dermatol.*— 2009.— Vol. 48, N 5.— P. 464—469.
- Aiello A.E., Diez-Roux A., Noone A.M. et al. Socioeconomic and psychosocial gradients in cardiovascular pathogen burden and immune response: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Brain. Behav. Immun.*— 2009.— Vol. 23, N 5.— P. 663—671.
- Assadi M., Saghari M., Ebrahimi A. et al. The relation between *Helicobacter pylori* infection and cardiac syndrome X: a preliminary study // *Int. J. Cardiol.*— 2009.— Vol. 134, N 3.— P. 124—125.
- Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*— 2009.— Vol. 37, N 1.— P. 44—48.
- Bai Y., Wang Z., Bai X. et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura // *Int. J. Hematol.*— 2009.— Vol. 89, N 2.— P. 142—149.
- Brodell L.A., Beck L.A., Saini S.S. Pathophysiology of chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2008.— Vol. 100, N 4.— P. 291—297.
- Cakmak S.K., Cakmak A., Gol U. et al. Upper gastrointestinal abnormalities and *Helicobacter pylori* in Behcet's disease // *Int. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 48, N 11.— P. 1174—1176.
- Charlett A., Dobbs R.J., Dobbs S.M. et al. Blood profile holds clues to role of infection in a premonitory state for idiopathic Parkinsonism and of gastrointestinal infection in established disease // *Gut. Pathog.*— 2009.— Vol. 1.— P. 20—26.
- Eshraghian A., Hashemi S.A., Jahromi A. Hamidian et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance // *Dig. Dis. Sci.*— 2009.— Vol. 54, N 9.— P. 1966—1970.
- Fullerton D., Britton J.R., Lewis S.A. et al. *Helicobacter pylori* and lung function, asthma, atopy and allergic disease— a population-based cross-sectional study in adults // *Int. J. Epidemiol.*— 2009.— Vol. 38, N 2.— P. 419—426.
- Godse K.V., Zavar V., Krupashankar D.S. et al. Consensus statement on the management of urticaria // *Ind. J. of Dermatol.*— 2011.— Vol. 56, N 5.— P. 485—489.
- Hart A.R., Kennedy H., Harvey I. Рак поджелудочной железы: обзор доказательств этиологических факторов // *Клин. гастроентерол. и гепатол.*— 2009.— N 1.— С. 26—34.

41. Kountouras J., Boziki M., Gavalas E. et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease // *Int. J. Neurosci.*— 2009.— Vol. 119, N 6.— P. 765–777.
42. Mahmoud L.B., Ghozzi H., Hakim et al. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria // *J. Infect. Dev. Ctries.*— 2011.— Vol. 5, N 8.— P. 596–598.
43. Misiuk-Hojio M., Michaiowska M., Turno-Krecicka A. *Helicobacter pylori* — a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy // *Klin. oczna.*— 2009.— Vol. 111, N 1–2.— P. 30–32.
44. Ozcan C., Vayisoglu Y., Otag F. et al. Does *Helicobacter pylori* have a role in the development of chronic otitis media with effusion? A preliminary study // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2009.— Vol. 38, N 5.— P. 526–531.
45. Pellicano R., Franceschi F., Saracco G. et al. *Helicobacters* and Extragastic Diseases // *Helicobacter.*— 2009.— Vol. 14.— P. 58–68.
46. Poonawalla T., Kelly B. Urticaria: A Review // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2009.— Vol. 10, N 1.— P. 9–21.
47. Yadav M.K., Rishi J.P., Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* // *Ind. J. of Med. Scie.*— 2008.— Vol. 62, N 4.— P. 157–162.
48. Zhuo W.L., Zhu B., Xiang Z.L. et al. Assessment of the relationship between *Helicobacter pylori* and lung cancer: a meta-analysis // *Arch. Med. Res.*— 2009.— Vol. 40.— P. 406–410.
49. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI / GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticari // *Allergy.*— 2009.— Vol. 10.— P. 1417–1426.

И.В. Гуль

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

## *Helicobacter pylori* и ее связь с развитием хронической крапивницы

В последнее время появились отдельные статьи о роли *Helicobacter pylori* в патогенезе хронической крапивницы, но данные проведенных научных исследований достаточно противоречивы. В изложенной статье проведен обзор литературы относительно влияния *Helicobacter pylori* на развитие хронической крапивницы, описан клинический случай.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, хроническая крапивница, гены патогенности, цитокины, аутоиммунный процесс, гистамин.

I.V. Hul

## *Helicobacter pylori* and its relation to the development of chronic urticaria

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University*

Some reports about the role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of chronic urticaria have been published recently. However, the results of the conducted research studies are quite conflicting. In this article, the literature on the influence of *Helicobacter pylori* on chronic urticaria is reviewed, a clinical case is described.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, chronic urticaria, pathogenicity genes, cytokines, autoimmune process, histamine.

### Дані про автора:

Гуль Ірина Василівна, асист. кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (032) 272-09-41. E-mail: irina.hul.84@mail.ru

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

## Системное лечение при диффузной алопеции и заболеваниях стержня волоса

В статье приведен подробный анализ группы диффузных алопеций: этиология, патогенез, классификация, дифференциальная диагностика и лечение. На основании данных клинических исследований и собственного опыта применения для системного лечения пациентов с заболеваниями стержня волоса и диффузной алопецией автор рекомендует комплексный препарат «Пантогар» («Мерц Фармасьютикалз ГмбХ», Германия).

### Ключевые слова

Диффузная алопеция, заболевания стержня волоса, системное лечение.

Существенное место среди различных алопеций и заболеваний стержня волоса занимает группа **диффузных алопеций**. Нередко именно заболевания волос могут оказаться первым симптомом системного заболевания и свидетельствовать о связи с внутренними болезнями.

Физиологическая смена волос проявляется в ежедневном диффузном выпадении. Постоянный рост и смена волос имеет три фазы: анаген (активный рост), катаген (отделение волоса от его сосочка) и телоген (покой) [1, 2, 11]. В норме трихограмма, отображающая ритмичность смены волос, не меняется, и алопеция не развивается.

В пожилом возрасте цикличность смены волос начинает существенно отличаться от смены волос у молодого человека. Старческий гипотрихоз может возникнуть в любом возрасте, преимущественно в 55–65 лет.

Каждый волос имеет индивидуальные циклы роста. На протяжении **фазы анагена** формируется стержень волоса. В норме на волосистой части головы, где в основном размещены длинные волосы, период анагена у волоса продолжается от 3 до 7 лет и имеет индивидуальные особенности. У ребенка этот период относительно короткий, что способствует формированию пушкового светлого волоса. Увеличение количества телогеновых волос у младенцев является последней синхронизированной «линькой» человека. К пубертатному возрасту чувствительные к андрогенам волосы постепенно увеличиваются в разме-

рах, гипертрофируются, появляются аксиллярные и лобковые волосы, а у мужчин увеличивается их количество на груди и спине. Это андрогензависимые волосы.

Следующая фаза (**фаза катагена**) продолжается 2–3 недели, а фаза покоя (**телогена**) — приблизительно 100 дней. Телогеновый фолликул метаболически неактивен.

На волосистой части головы расположены приблизительно 100 тысяч волосин. 5–20 % волос пребывает в фазе телогена, что приводит к выпадению 50–100 волосин ежедневно.

Итак, 80–95 % волос пребывает в фазе анагена, 1 % — в фазе катагена. Процент телогеновых волос в норме варьирует у каждого человека, и даже на разных участках волосистой части головы. У мужчин телогеновое число выше в лобной зоне и на макушке в сравнении с затылком. В этих зонах анагеновый период укорочен [5].

Основным структурным белком роговых клеток волос и ороговевших клеток эпидермиса является кератин, химическую основу которого составляют аминокислоты. Твердый кератин волос характеризуется высоким уровнем серосодержащих аминокислот и дисульфидных связей. Твердые кератины волоса подразделяются на низкосерные, высокосерные и с высоким содержанием глицина и аланина. Белок трихогиалиновых гранул богат цитрулином, но в отличие от кератогиалина в нем повышено содержание глутаминовой кислоты и снижено — цистеина. Сле-

довательно, для формирования волос в волосяных фолликулах необходима определенная концентрация аминокислот. Именно этот фактор предполагает поступление их извне, что в случае патологии должно обеспечиваться соответствующими медикаментами.

Установлено значительное влияние на цикл волосяного фолликула химических факторов, которые способствуют угнетению митотической активности в сосочке волоса. Это в свою очередь ведет к истончению стержня волоса. Он становится ломким в зоне сужения или совсем не формируется. Развивается так называемая **анагеновая алопеция**, и выпадение дистрофических волос происходит через несколько дней после влияния химического фактора или начала применения лекарственного препарата. Прежде всего выпадают волосы в стадии анагена, а фаза катагена наступает преждевременно. За этим следует выпадение волос в фазе телогена из других фолликулов.

**Диффузное выпадение волос** — это симптом. Известно, что диффузное поредение волос включает такие формы, как острое или хроническое телогеновое выпадение, анагеновая алопеция, андрогенетическая алопеция.

Анагеновое выпадение спровоцировано преимущественно медикаментами и другими химическими факторами, гипотиреозом, дефицитом железа и цинка, почечной и печеночной недостаточностью, гипервитаминозом А, расстройствами питания и различными системными заболеваниями. При отсутствии перечисленных факторов можно говорить об идиопатических случаях, которые включают генерализованные формы диффузного поредения волос у женщин среднего возраста, относящиеся к хроническому телогеновому облысению. Если существенное количество волос вступает в фазу катагена преждевременно, то через 2–3 месяца проявляется алопеция. Такая алопеция имеет название **телогенового облысения** и довольно часто развивается после родов или тяжелого заболевания, продолжается несколько месяцев и, как правило, завершается полным выздоровлением после устранения причины.

Клинически все формы диффузной алопеции характеризуются выпадением волос преимущественно на волосистой части головы при непораженной коже, что обусловлено наличием в этой области 85 % чувствительных, митотически активных анагеновых фолликулов и 15 % неактивных телогеновых фолликулов.

**Телогеновое облысение.** Термин «телогеновое облысение» означает выпадение неизмененных волос при преждевременном переходе фол-

ликула волоса из стадии анагена в стадию телогена. Этиологические причины, приводящие к телогеновому облысению, делят на две категории. Первая категория — это влияние в форме метаболического нарушения и умеренного повреждения. При этом много волос неожиданно переходит в фазу катагена, затем в фазу телогена, и в конце-концов со временем наступает фаза анагена — начало нового роста волоса. Такой неожиданный переход в фазу катагена происходит под влиянием ряда факторов. Причинами возникновения телогенового облысения могут быть негативные и стрессовые влияния (состояние после лихорадки, тяжелого инфекционного процесса, включая ВИЧ-инфекцию, тяжелый психологический стресс, состояние после хирургического вмешательства, эндокринопатии). Несомненно, влияют на развитие телогенового облысения также медикаменты и химические вещества: ретиноиды, антикоагулянты, антигипертензивные препараты, противосудорожные, бета-адреноблокаторы и тяжелые металлы. В результате этого большое количество волос одновременно входит в стадию катагена, а далее — в стадию телогена. Телогеновая алопеция является наиболее обычной формой облысения, ассоциированного с системными заболеваниями, особенно тяжелыми, или с противоопухолевой терапией. При этом вероятные признаки облысения становятся клинически достоверными только в случаях, когда потеряно более чем 25 % волос [7, 10].

Вторая категория телогенового облысения включает физиологические причины, такие как негативное воздействие на фолликул в послеродовом периоде. Следует отметить, что при послеродовом телогеновом облысении под влиянием гестационных гормонов искусственно повышается количество фолликулов, пребывающих в стадии анагена. Это отражается в более низком телогеновом числе в последние месяцы беременности. После родов эта гормональная поддержка теряется, множество фолликулов переходит в фазу катагена, что через несколько недель проявляется в увеличении количества телогеновых волос.

Следует отметить, что ранняя стадия андрогенетического облысения напоминает локализованную форму телогеновой алопеции. В постпубертатном периоде в лобной зоне и на макушке происходит стабилизация индивидуального срока анагенового периода. В дальнейшем волосы миниатюризируются при незаметном их выпадении. Этот тип выпадения волос также физиологичен, так как волосы генетически запрограммированы на ускоренное выпадение под влиянием постпубертатных андрогенов. Поэтому необходимо установить в трихограмме удельный вес

телогеновых волос. Если в трихограмме отмечают, что значительное количество волосяных фолликулов преждевременно вступает в фазу катагена, то обязательно через 2–3 мес наступает чрезмерное выпадение волос. На некоторое время волосы становятся довольно редкими, но после приостановления действия патологических факторов их рост возобновляется. Телогеновое облысение иногда называют «симптоматическим», так как очень часто его причиной может быть лихорадка, стресс, гормональные кризы, прием медикаментов, недостаточное питание, влияние токсических веществ.

Послеинфекционный гипотрихоз может возникнуть после гриппа, малярии, дифтерии, дизентерии, скарлатины, тифа и других заболеваний. Алопеция вследствие острого инфекционного заболевания начинается через 8–10 нед, усиливается через 2 нед, а потом останавливается. Такой гипотрихоз носит временный характер, и волосы возобновляются.

**Хроническое телогеновое облысение** у женщин достаточно часто путают с андрогенетической алопецией, при которой бывает преимущественно фронтопариетальное облысение [4]. Больные хронической телогеновой алопецией отмечают стойкое и значительное выпадение волос с волнообразным течением на протяжении нескольких лет. У больных с телогеновым облысением телогеновое число редко превышает 50 %.

При составлении плана терапии при телогеновом облысении прежде всего необходимо отменить медикаменты, которые могли быть причиной выпадения волос, спланировать полноценное питание, провести детоксикационную терапию (L-орнитин-L-аспартат, метионин, унитиол), назначить гепатопротекторы.

**Анагеновая алопеция.** Как правило, роль химических веществ, загрязняющих окружающую среду, в возникновении алопеции недооценивают. Вместе с тем в случаях невыясненной потери волос в качестве возможной причины всегда следует принимать во внимание действие химических веществ. Анагеновая алопеция может быть признаком и различных интоксикаций (отравление солями тяжелых металлов, прием таких медикаментов, как антикоагулянты, цитостатики, бораты, тиреостатические и понижающие содержание холестерина препараты, гипервитаминоз). Эти вещества угнетают митоз клеток сосочка волоса. Когда метаболическая и митотическая активность фолликулярного эпителия внезапно снижается, стержень волоса истончается, сужается в конце, напоминает отточенный карандаш. При этом дистальная часть истонченного стержня обламывается, а сам волос выпадает из фолли-

кула. В отличие от телогенового облысения при анагеновой алопеции не бывает трехмесячного периода до начала выпадения волос. Классическим примером причины анагеновой алопеции является систематический прием медикаментов при онкологических заболеваниях. На снижение метаболизма в анагеновой делящейся клетке могут влиять различные факторы. Противораковая доза радиационной терапии также оказывает подобное влияние на фолликул волоса. Характерным для клинического течения острого анагенового облысения является то, что потеря волос происходит чрезвычайно быстро. Без каких-либо субъективных признаков выпадают только длинные волосы за чрезвычайно короткий период — 2–5 дней. Такую же диффузную алопецию могут вызвать бораты. Выпадение волос возникает и при отравлении висмутом, ртутью.

**Андрогенетическая алопеция.** Характеризуется облысением в лобной и теменной областях у мужчин, уменьшением количества волос в этих зонах у женщин, что связано с генетически обусловленным нарушением метаболизма андрогенов в коже волосистой части головы. Андрогенетическая алопеция относится к аутосомно-доминантным расстройствам с варибельной пенетрантностью в одинаковой степени у мужчин и женщин. Прогрессирующее поредение волос приводит к постепенной миниатюризации волосяного фолликула и сокращению фазы анагена. Дигидротестостерон, образующийся в кератиноцитах волосяного фолликула из тестостерона под влиянием фермента 5-альфа-редуктазы в тканях-мишенях, активизирует сальные железы, но угнетает метаболизм в волосяных фолликулах. Дигидротестостерон действует на фазу роста волосяного фолликула (анаген) так, что волосы преждевременно входят в фазу покоя (телоген). За последние годы у женщин повысилась заболеваемость алопецией, имеющей течение и клинические проявления по мужскому типу. Удельный вес этого вида составляет 90 % всех облысений у женщин [6, 9, 12].

Сегодня появился новый лекарственный препарат «Пантогар» («Мерц Фармасьютикалз ГмбХ», Германия) для лечения диффузного выпадения волос. «Пантогар» обладает общеукрепляющим и регенерирующим свойствами, антиоксидантным, детоксицирующим действием, восполняет дефицит серосодержащих аминокислот и витаминов в организме. Активация метаболизма изменяет внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы в клетках волосяного фолликула, что приводит к снижению восприимчивости рецепторного аппарата клеток фолликула к негативным эндогенным влияниям.

В «Пантогаре» активные ингредиенты дополняют друг друга. К этим составляющим относятся: 180 мг тиамин, 300 мг экстракта медицинских дрожжей, 180 мг кальция пантотената, 60 мг кератина, 60 мг L-цистеина и 60 мг парааминобензойной кислоты (ПАБК). Кератин — это основной структурный белок волоса. L-цистеин — один из главных компонентов, он как поставщик атомов серы участвует в синтезе ацетилхолина. Цистеин наряду с глицином и глутамином участвует в образовании глутатиона — ключевого звена антиоксидантной системы. Кальция пантотенат участвует в углеводном, жировом и белковом обмене, синтезе ацетилхолина, стероидов, выполняя функцию единственного незаменимого компонента «Ко-энзима» ацетилирования. Ионы кальция также нормализуют образование коллагена и репаративные процессы в тканях, стимулируя матричные клетки к делению. Тиамин активно участвует в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в проведении нервного возбуждения в синапсах, предохраняет мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления и является источником энергии для строения и роста волоса. Как природный комплекс витаминов группы В, энзимов, аминокислот и минеральных веществ в состав препарата включен экстракт медицинских дрожжей, обеспечивающий волосяной фолликул соответствующей энергией при его активации. ПАБК участвует в процессе усвоения белка. Доказано, что «Пантогар» эффективен и относительно качества волос за счет улучшения биологических параметров [3].

На наш взгляд, обоснованным является включение препарата «Пантогар» в алгоритм лечения пациентов с заболеваниями стержня волоса. Их частота неоправданно остается без внимания дерматолога. А между тем трихоптилоз, трихотиодистрофия, трихоклазия, монилетрикс требуют использования системного препарата, в частности «Пантогара». «Пантогар» принимают от 4 до 6 мес по 1 таблетке 3 раза в сутки. Если же речь идет о диффузной алопеции, то при телогеновом облысении медикаментозного генеза совершенно резонно прекратить лекарственную нагрузку, а спустя 1–1,5 мес начать курс «Пантогара». При анагеновой алопеции препарат можно назначать одновременно с детоксикационной терапией. Логично предположить, что при андрогенетической алопеции «Пантогар», хоть и не является прямым патогенетическим лечением, будет способствовать укреплению структуры миниатюризированных волос.

У нас накоплен опыт применения «Пантогара» при заболеваниях стержня волоса, при хронической телогеновой и анагеновой алопеции. Длительное применение «Пантогара» в сочетании со щадящими наружными средствами и шампунями позволило добиться укрепления волос, восстановления их количества при телогеновой и анагеновой алопециях.

### Выводы

Таким образом, знание патологии волос, умение провести дифференциальный диагноз позволяют дерматологу определиться с окончательным диагнозом гипотрихоза и обозначить адекватные терапевтические действия.

### Список литературы

1. Воротеяк Е.А. Биология волосяного фолликула и подходы к стимуляции роста волоса // Вестн. эстетич. медицины.— 2005.— № 2.— С. 51–54.
2. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы.— М.: Медицина, 1985.— 528 с.
3. Цымбаленко Т.В., Ткачев В.П., Панова О.С. Применение препарата «Пантовигар» для лечения диффузного телогенового выпадения волос у женщин // Вестн. эстетич. медицины.— 2008.— Т. 7, № 2.— С. 1–7.
4. Birch M.D., Messenger J.F., Messenger A.G. Hair Density, hair diameter and prevalence of female pattern hair loss // Brit. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 144.— P. 297–304.
5. Dawber R., Van Neste D. Hair and Scalp Disorders / Martin Dunitz, UK.— 1997.— 262 p.
6. Epstein P., Cotsarelis G. The biology of hair follicles // New Engl. J. of Med.— 1999.— Vol. 341.— P. 491–497.
7. Guarrera M. Chronic telogen effluvium // J. of Eur. Acad. of Dermatol. and Venerol.— 2000.— Vol. 14 (suppl. 1).— P. 36.
8. Pierard-Francheinont C., Pierard G.E. The actinic telogen effluvium: a chronobiological threat // J. of Eur. Acad. of Dermatol. and Venerol.— 1999.— Vol. 12 (suppl. 2).— P. 7–49.
9. Sperling L.C. Alopecias // Dermatology. Mosby.— Vol. 1.— P. 987–992.
10. Sperling L.C., Jorizzo J.L. Hair Disorders in Systemic Disease / In: Dermatological signs of internal disease.— Saunders, 2003.— P. 315–321.
11. Stenn K.S., Paus R. Control of hair follicle cycling // Physiol. Rev.— 2001.— Vol. 81.— P. 449–494.
12. Wolff H. Male and female androgenetic alopecia / In: Evidence-based Dermatology.— Blackwell, 2008.— P. 513–517.

Л.Д. Калюжна

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ*

## Системне лікування при дифузній алопеції та захворюваннях стрижня волосини

У роботі проведено докладний аналіз групи дифузних алопецій: етіологія, патогенез, класифікація, диференційна діагностика та лікування. На підставі даних клінічних досліджень і власного досвіду застосування для системного лікування пацієнтів із захворюваннями стрижня волосини і дифузної алопеції авторка рекомендує комплексний препарат «Пантогар» («Мерц Фармасьютікалз ГмбХ», Німеччина).

**Ключові слова:** дифузна алопеція, хвороби стрижня волосини, системне лікування.

L.D. Kaliuzhna

*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv*

## Systemic treatment of diffuse alopecia and diseases of the hair shaft

The article gives an overview of thorough analysis of a group of kinds of diffuse alopecia: etiology, pathogenesis, classification, differential diagnosis and treatment. Based on clinical trial data and personal experience of application of systemic treatment of patients with diseases of the hair shaft and diffuse alopecia, the author recommends a complex medicinal product «Pantogar» («Merz Pharmaceuticals GmbH», Germany).

**Key words:** diffuse alopecia, hair shaft diseases, systemic treatment. □

### Дані про автора:

Калюжна Лідія Денисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52, тел./факс: (044) 249-46-56. E-mail: derma-nmapo@ukr.net

Л.Я. Федорич

Українська військово-медична академія, Київ

## Терапія хворих на акне з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE та її оптимізація

**Мета роботи** — застосувати авторську розробку пам'ятки для пацієнта, якому призначили «Акнетін», що має оптимізувати ведення цих хворих за рахунок налагодження спілкування з лікарем-дерматовенерологом, сприяти порозумінню, підвищити ефективність лікування, зменшити кількість і виразність його побічних дій.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням у 2010—2013 роках перебували 35 хворих на акне, які амбулаторно проходили курс лікування препаратом «Акнетін». Для лікування пацієнтів із комбінованим ураженням шкіри обличчя та верхньої половини тулуба запропоновано та застосовано спеціальну схему, за якою «Акнетін» під час стандартного лікування призначають на короткий термін у добовій дозі 1 мг/кг з поступовим зменшенням до мінімальної. Обов'язковим є досягнення максимальної курсової дози «Акнетину» — 120 мг/кг.

**Результати та обговорення.** Позитивний ефект терапії «Акнетіном» зареєстровано в усіх 35 пацієнтів, які перебували під спостереженням. Рецидив захворювання протягом року після закінчення терапії зареєстровано в 1 випадку (2,9 %). Побічні ефекти «Акнетину» є прогнозованими, а очікуваний терапевтичний ефект значною мірою переважає можливі ризики. Під час лікування «Акнетіном» бажано не призначати хворим жовчогінних препаратів. У пацієнтів, що приймають «Акнетін», значно поліпшується психоемоційне сприйняття своєї зовнішності та особистості.

**Висновки.** Запропонована пам'ятка для пацієнта оптимізує ведення хворих за рахунок налагодження спілкування між лікарем-дерматовенерологом і пацієнтами, сприяє порозумінню, що підвищує ефективність лікування та зменшує кількість та виразність побічних дій «Акнетину». Системний ізотретиноїн LIDOSE є високоефективним при акне середнього, важкого та дуже важкого ступенів, а також при резистентних до лікування формах цього захворювання.

### Ключові слова

Акне, лікування, «Акнетін», щоденник власника здорової шкіри.

Вугри (*acne*) є одним із найпоширеніших хронічних рецидивних захворювань шкіри, що, за даними різних авторів, виявляється у 70—80 % осіб підліткового та юнацького віку [1]. Акне посідає перше місце у структурі косметологічної патології і третє — за частотою звернення хворих до дерматологічних закладів [2]. У більшості молодих людей це захворювання має так званий фізіологічний характер та минає безслідно у віці 18—20 років, але в частини людей інволюція виявів акне відбувається повільніше [18]. Акне виникають унаслідок запалення сально-волосяного апарату шкіри обличчя та верхньої половини тулуба на тлі явищ підвищеного сало виділення. Захворювання часто має тяжкий клінічний перебіг з формуванням нодуло-кістозних або стійких папуло-пустульозних висипів [20].

Акне — мультифакторне захворювання шкіри. В розвитку дерматозу відіграють роль генетичні механізми, гормональні порушення, порушення місцевої мікроциркуляції, а також патологія імунної і травної систем та загальний дефіцит цинку в організмі. Доведено, що на характер і обсяг секреції сальних залоз суттєво впливає рівень продукції андрогенів. Потрібно пам'ятати, що основний субстрат для синтезу андрогенів — стероїдний спирт, холестерин, який надходить в організм з їжею тваринного походження або безпосередньо синтезується у печінці [26].

Відомо, що шкіра є головною ланкою метаболізму стероїдних гормонів, дія яких опосередкована через специфічні рецептори в епідермісі, дермі та сально-волосяних фолікулах. Завдяки цьому під контролем андрогенів перебувають мітотична активність і диференціювання кератино-

Таблиця 1. Класифікація акне за ступенем тяжкості (AAD, 1990)

Ступінь	Комедони (закриті, відкриті)	Папули, пустули	Вузли, кісти	Запалення	Рубці, пігментні зміни, келоїди	Психосоціальні ускладнення
I (легкий)	Мало (менше 20)	Папули менше 10	Немає	Немає	Немає +	+
II (середній)	Багато (10–25)	Папули (10–20), поодинокі пустули	Немає	Виражене	Немає ++	+
III (тяжкий)	Багато (26–50)	Папули, пустули (21–30)	Менше 5	Сильне	++ +++ +	++
IV (дуже тяжкий)	Дуже багато (понад 50)	Дуже багато елементів висипу (понад 30)	Більше 5	Дуже сильне	+++ +++ ++	+++

цитів, синтетична активність фібробластів, функціональний стан сальних та потових залоз [16].

У патогенезі цього захворювання мають значення чотири основних фактори: патологічний фолікулярний гіперкератоз, гіперфункція та гіперсекреція сальних залоз, розмноження *Propionibacterium acnes* на поверхні шкіри та у волосяних фолікулах і запальна реакція прилеглих тканин [4, 25, 28].

На тлі підвищеної продукції себума, який є субстратом для розмноження *Propionibacterium acnes*, спостерігається підвищене зроговіння клітин волосяних фолікулів — фолікулярний кератоз. Крім того, природне відлущування поверхневих шарів корнеоцитів сповільнюється за рахунок склеювання надмірною кількістю шкірного сала. Це призводить до потовщення рогового шару епідермісу. У вічках волосяних фолікулів утворюються рогові пробки. Згодом виникає перифолікулярне запалення. Внаслідок цього запальна реакція спрямовує компоненти імунної системи до пошкодженої тканини завдяки посиленню кровонаповнення, на тлі чого підвищується проникність капілярної стінки. За рахунок діapedезу та екстравазації (рух фагоцитів у дерму) відбувається накопичення в дермі імунокомпетентних клітин — нейтрофілів (перші 30–60 хв), макрофагів, базофілів, лімфоцитів (наступні 5–6 год), які своєю чергою продукують прозапальні монокіни і цитокіни — інтерлейкін-8, інтерлейкін-1 $\beta$ , активатори циклооксигенази. Внаслідок цих перетворень запускається лізис стінок чужорідних агентів і фагоцитоз. Таким чином, вогнище хронічного запалення призводить до порушення цілісності фолікулярної стінки та формування так званого лімфогістіоцитарного інфільтрату, який слугує відображенням безпосередньої роботи місцевого імунітету на рівні дерми та одночасно субстратом для розвит-

ку явищ постакне, що також залежить від індивідуальних особливостей організму, тривалості запального процесу та глибини розташування запальних елементів у дермі [1]. Крім того, тривале вогнище запалення у глибоких шарах дерми своєю чергою призводить до зсуву саморегуляції в системі колаген — колагеназа в бік підвищеного утворення колагену. Це створює умови для розвитку явищ рубцевих постакне, особливо в ділянці верхньої половини тулуба (насамперед на шкірі спини), завдяки анатомічним особливостям пілосебацейних комплексів, зв'язаних із пушковим волоссям у цій зоні, — глибині розташування, розмірам сальних залоз та кількості їхніх часточок [3].

Єдиної класифікації ступенів тяжкості акне на сьогодні немає, але більшість лікарів-дерматологів орієнтуються на класифікацію Американської академії дерматології (табл. 1), яка враховує психосоціальні ускладнення, особливо в пацієнтів з тяжкою та дуже тяжкою формами захворювання, що є показаннями для призначення системного ізотретиноїну. Саме цю класифікацію використовують у роботі [17] (див. табл. 1).

Для визначення лікарської тактики щодо лікувальних заходів при акне враховують клінічну картину захворювання та дані анамнезу [1]. Зазвичай потрібно проводити додаткове лабораторне дослідження рівня статевих гормонів або інструментальне обстеження для з'ясування переважання тих чи інших механізмів у розвитку дерматозу та фонових соматичних захворювань у кожному конкретному випадку акне, що своєю чергою може потребувати додаткових терапевтичних заходів за участю фахівців суміжних спеціальностей у комплексному лікуванні хворого [5, 22].

Лікування акне — комплексний процес, який спрямований на основні ланки патогенезу захво-

Таблиця 2. Алгоритм лікування акне

Терапія	Легкий ступінь		Середній ступінь		Тяжкий ступінь
	Комедональна форма	Папуло-пустульозна форма	Папуло-пустульозна форма	Вузлова форма	Вузлова форма
Препарати першого вибору	Топічні ретиноїди	Системні антибіотики + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид	Системні антибіотики + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид	Системні антибіотики + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид	Системні ретиноїди
Альтернативні препарати	Альтернативні ретиноїди +/- азелаїнова/саліцилова кислота місцево	Альтернативні ретиноїди + альтернативні топічні антибіотики + бензоїлу пероксид	Альтернативні системні антибіотики + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид	Системний ізотретиноїн або альтернативні системні антибіотики + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид/ топічний антибіотик	Високі дози системних антибіотиків + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид
Препарати для жінок	Топічні ретиноїди	Препарати першого вибору	Системні антиандрогенні препарати + топічні ретиноїди +/- топічні антибіотики (бензоїлу пероксид)	Системні антиандрогенні препарати + топічні ретиноїди +/- топічні антибіотики (бензоїлу пероксид)	Високі дози системних антиандрогенних препаратів + топічні ретиноїди +/- бензоїлу пероксид/ топічні антибіотики
Підтримувальна терапія	Топічні ретиноїди	Топічні ретиноїди	Топічні ретиноїди +/- топічні антибіотики +/- бензоїлу пероксид		

рювання і результатом якого є зменшення фолікулярного гіперкератозу, пригнічення продукції шкірного сала, створення несприятливих умов для розмноження *Propionibacterium acnes* [29]. Терапія акне включає як зовнішнє, так і внутрішнє лікування, вибір залежить від стадії захворювання, віку, статі, особливостей шкіри пацієнта та супутніх захворювань [7, 10].

Сучасна терапія акне ґрунтується на гіпотезах етіології і патогенезу цього захворювання. Доведено раціональність етапного його лікування, що визначається особливостями клінічної картини та ускладненнями в кожному конкретному клінічному випадку [6, 24, 27]. Алгоритм лікування акне прийнято на XX Всесвітньому конгресі у 2002 році (Париж) (табл. 2) [32].

Для успішного лікування пацієнтам з акне призначають рослинну дієту, санують вогнища хронічної інфекції, нормалізують травлення [11]. Призначають адаптогени, біостимулятори, препарати цинку (цинку сульфат, «Ревалід») [13]. Широко використовуються лікувальні шампуні: «Фрідерм-цинк», «Фрідерм-дьюготь», «Фітовал», «Ревітал», «Альгопкс» [1]. Крім того, використовують антибіотики з урахуванням чутливості або широкого спектра їхньої дії, аутовакцину, аутогемотерапію, «Пірогенал», ультрафіолетове опромінення, кріомасаж [23, 30, 31].

Понад тридцять років у дерматології загальноприйнятим методом лікування при акне всіх ступенів тяжкості є призначення перш за все системних антибіотиків [7]. До препаратів першого вибору належать тетрацикліни — антибіотики, які можна вживати достатньо тривалий час (від 4 до 12 тиж) і які значно зменшують гостроту запальних явищ. Але тривалі курси системної антибіотикотерапії препаратами цієї групи призводять до розвитку системних побічних ефектів, знижують імунні реакції, що своєю чергою призводить до послаблення захисних функцій шкіри, розвитку фототоксичних реакцій, гепатиту, інтракраніальної гіпертензії, пігментації слизових оболонок, унаслідок чого погіршуються прогноз та перспективи одужання. Крім того, розвивається звикання організму до топічних антибіотиків та, як наслідок, резистентність мікрофлори шкіри [12]. У світі дедалі актуальнішою стає проблема розвитку резистентності мікрофлори шкіри (зокрема перехресної) до антибіотиків першої лінії вибору, що найчастіше призначають пацієнтам. Цей процес розвивається завдяки закріпленню мутацій РНК, які зменшують ефективність терапії, створюють умови для переходу захворювання в тяжчі форми, хронізації процесу, сумнівних результатів лікування з подальшим розвитком грамнегативних фолікулітів і фолікулітів, спричинених *Pityrosporum ovale*, за нега-

тивного впливу на макроорганізм. У зв'язку з цим виникає необхідність альтернативного підбору антибіотиків або диференціювання показань до призначення системних антибіотиків і системного ізотретиноїну, зокрема в пацієнтів зі значною дисморфобією щодо захворювання та схильністю до рубцювання і появи виразної постзапальної пігментації, особливо в разі III фототипу шкіри [11].

На сьогодні гормональна терапія стероїдними антиандрогенами є ефективним методом лікування у жінок і показана пацієнткам з виразними явищами себореї, акне (запальні елементи), гірсутизму та ознаками андрогенетичної алопеції, тобто з САНА-синдромом. Дія антиандрогенів реалізується за рахунок блокування андрогенних рецепторів та інгібування ензиму 5-альфа-редуктази, який переводить тестостерон у дегідротестостерон, що запобігає створенню умов для розвитку ключових ланок патогенезу акне [26].

Потребує коригування й емоційна сфера пацієнта. При неврозах, роздратуванні, зумовлених косметичним недоліком, показані препарати валеріани, кропиви собачої, транквілізатори, адаптогени [15].

Місцеве лікування пацієнтам призначають після встановлення ступеня тяжкості акне, препарат підбирають залежно від клінічної картини. Безумовним лідером при дерматозі всіх ступенів тяжкості залишаються топічні ретиноїди або їхні фіксовані комбінації, які діють практично на всі ланки патогенезу акне. Зафіксовано переконливий клінічний ефект цих препаратів у вигляді монотерапії в пацієнтів з легкими формами акне, у складі комбінованої терапії — при середньому ступені тяжкості акне, зокрема і для запобігання розвитку явищ постаакне, а також тривалої підтримувальної терапії з метою недопущення рецидивів [19]. Місцево наносять мазі з антибіотиками та бактеріостатиками, лосьон «Зінерит», гель «Далацин-Т», крем «Скінорен», гель «Ізотрексин», гель «Дуак», гель «Куріозин» [2]. Заслугове на увагу новий антибактеріальний препарат у вигляді 1 % розчину кліндаміцину гідрохлориду для зовнішнього використання — «Акнесепт» («Ядран-Галенська лабораторія д. д.», Хорватія).

Призначаючи засоби для домашнього догляду, потрібно враховувати, що при акне спостерігається певний дисбаланс у складі біліпідного шару епідермісу та ліпідів себуму [3]. Для вмивання шкіри обличчя показані нейтральні синтетичні мийні засоби, використання яких запобігає «екстракції» епідермальних ліпідів, підтримує нейтральне або кисле середовище шкіри та дещо знижує ріст патогенної мікрофлори, зокрема і

*Propionibacterium acnes* [3]. Використовувати з цією метою спеціальні скраби не рекомендується, у зв'язку з їхньою подразливою дією, оскільки це призводить до збільшення запалення та посилення секреції шкірного сала [13].

Для усунення залишкових явищ акне (постакне) у разі повного регресу запального процесу в період ремісії призначають засоби для вирівнювання рельєфу шкіри, що зазнав рубцевих змін, депігментації. З цією метою проводять мікродермабразію, хімічні пілінги з альфа-гідроксикислотами, саліциловою, пірвіноградною, трихлороцтовою кислотою, ретинолом, а також лазеротерапію [13, 30].

Найефективнішим засобом лікування акне середнього, важкого і дуже важкого ступенів у наш час є системний ізотретиноїн — стереоізомер трансретинової кислоти (третіноїну). Точного механізму дії ізотретиноїну до кінця не з'ясовано, але встановлено, що покращення в клінічному перебігу акне тяжких форм асоціюються з пригніченням активності сальних залоз із гістологічно підтвердженим зменшенням їхніх розмірів. Окрім цього, було доведено, що ізотретиноїн чинить протизапальну дію на рівні дерми, інгібує проліферацію себоцитів і сприяє їх дедиференціюванню в кератиноцити. Підшкірна клітковина є головним субстратом для росту *Propionibacterium acnes*, діюча речовина сприяє зменшенню колонізації каналів волосся *Propionibacterium acnes* [14].

Показаннями для прийому ізотретиноїну є: акне, що не піддається лікуванню іншими методами, зокрема із системним призначенням антибіотиків і місцевого лікування; акне, що супроводжується тяжкою депресією або дисморфобією; акне зі схильністю до формування рубців; нодулокістозне акне у дорослих; атипіві акне (за типом піодермії обличчя) [21].

На сучасному етапі в Україні найчастіше використовують «Акнетін» (виробник СМБ Технології С А, Бельгія, на замовлення «Ядран-Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія). Цей препарат створений на основі новітньої технології LIDOSE, завдяки якій підвищується біодоступність ізотретиноїну і, відповідно, зменшується його доза. Так, 8 мг «Акнетіну» за ефективністю дії є еквівалентом 10 мг звичайного ізотретиноїну. Отримані дані демонструють, що розчинену фракцію ізотретиноїну в «Акнетіні» збільшено на 13,5 % порівняно зі звичайним ізотретиноїном. За результатами клінічних досліджень можна визначити переваги «Акнетіну»: зменшення імовірності розвитку побічних ефектів за рахунок можливості зниження дози на 20 % зі збереженою ефективністю лікування та зменшення на

50 % кількості неактивного ізотретиноїну в капсулі [6].

«Акнетін» призначають дорослим та дітям старше 12 років, починаючи з дози 0,4 мг/кг на добу. Капсули потрібно приймати під час їди 1 або 2 рази на добу. Терапевтична відповідь на «Акнетін», а також небажані ефекти дозозалежні та мають різний ступінь виразності. Це потребує індивідуального коригування дози в процесі лікування. Більшості пацієнтів призначають від 0,4 до 0,8 мг/кг на добу. Нерідко на початку лікування спостерігається короткочасне загострення хвороби. Ефективність лікування і побічні дії у різних хворих відрізняються, тому через 4 тижні терапії слід індивідуально підібрати дозу дорослим від 0,1 до 1 мг/кг на добу. Максимальну добову дозу 1 мг/кг можна призначити лише на обмежений період. Зазвичай курс лікування триває від 20 до 24 тиж [8].

Ізотретиноїн виводиться майже повністю шляхом печінкового метаболізму та екскреції з жовчю. Період напіввиведення незміненої форми препарату становить від 7 до 39 год. Ізотретиноїн не виявляється в організмі у фізіологічному стані і тому повернення до ендogenous концентрацій ретиноїдів відбувається протягом 2 тижнів [21]. Протипоказаннями для призначення ізотретиноїну є підвищена чутливість до препарату або до інших компонентів препарату, печінкова та ниркова недостатність, гіпервітаміноз А, виражена гіперліпідемія, одночасне лікування тетрациклінами, період вагітності і годування груддю, дитячий вік до 12 років. Побічні дії «Акнетіну» залежать від дози. Найчастіше спостерігаються симптоми, пов'язані з гіпервітамінозом А, тобто сухість слизових оболонок (губ, носа, гортані) та шкіри. Сухість очей може спричинити кон'юнктивіт і оборотне помутніння кришталика. Більшість побічних явищ є дозозалежними та оборотними [12].

Потрібно зауважити, що виробництво «Акнетіну» відповідає світовим стандартам якості GMP. Інноваційна технологія LIDOSE робить курс терапії доступнішим за ціною порівняно зі звичайною формою ізотретиноїну, і цей факт визначає економічну доцільність застосування «Акнетіну» в Україні [6].

Лікування акне — тривалий і копіткий процес, що потребує дисциплінованості й терпіння від пацієнта. Лише ретельне і всебічне лабораторне та інструментальне обстеження, консультації фахівців суміжних спеціальностей, спостереження у динаміці лікування дають можливість дерматологу розробити оптимальну й ефективну схему терапії акне [9]. Значним чином на ефективність лікування та зменшення частоти і виразності побічних дій внаслідок терапії впливають обо-

в'язковість та своєчасність виконання пацієнтом рекомендацій і призначень з урахуванням індивідуальних особливостей, дотримання графіка додаткових планових обстежень, контрольних оглядів. Це особливо актуально в разі застосування препаратів ізотретиноїну, оскільки збільшується ризик розвитку побічних дій [8, 32]. Враховуючи наведене, цілком очевидно, що в медичній документації лікаря-дерматовенеролога між пам'яткою хворому на акне та історією хвороби є значний пробіл. Таким чином, існує нагальна необхідність розроблення і впровадження у повсякденну медичну практику документації нового типу, яка поєднувала б елементи і пам'ятки для пацієнта, і суто медичної інформації, а також мала якості щоденника для хворого. Використання такої додаткової документації має оптимізувати ведення хворих на акне, сприяти порозумінню з лікарем-дерматовенерологом, що своєю чергою підвищить ефективність лікування та зменшить кількість побічних дій і їх виразність.

Мета роботи — застосувати авторську розробку пам'ятки для пацієнта під час лікування пацієнтів з акне «Акнетіном», що має оптимізувати ведення хворих на акне, сприяти порозумінню з лікарем-дерматовенерологом, що своєю чергою підвищить ефективність лікування та зменшить кількість побічних дій і їх виразність.

## Матеріали та методи

На замовлення офіційного Представництва в Україні компанії «Ядран-Галенська лабораторія д. д.», Хорватія було розроблено інформаційний матеріал — пам'ятка для пацієнта, якому був призначений «Акнетін» (див. додаток с. 115–116). Мета створення цього інформаційного матеріалу — підвищити обізнаність пацієнта щодо особливостей застосування препаратів системного ізотретиноїну. Крім того, оскільки пам'ятка зроблена у форматі щоденника, лікар може вносити в неї необхідну для пацієнта інформацію — схему лікування, обсяг додаткового лікування та обстеження, важливі показники лабораторних аналізів та відмічати дати запланованих візитів пацієнта. Пропонуючи назву для такого інформаційного матеріалу, було враховано, що він має справляти на пацієнта лише позитивне враження, бути змістовним та ненав'язливим. Таким чином, розроблений інформаційний матеріал дістав назву «Щоденник власника здорової шкіри» (ЩВЗШ), має «кишеньковий формат» для зручності та розрахований на тривале використання.

ЩВЗШ складається з таких розділів:

1. Персональні дані пацієнта та лікаря.

## Додаток. Зразок пам'ятки для пацієнта «Щоденник власника здорової шкіри»



## ЩОДЕННИК ВЛАСНИКА ЗДОРОВОЇ ШКІРИ\*

\*Пам'ятайте про безпеку

### Якщо лікар призначив Вам Акнетін®

- Одним з ефективних способів лікування акне є лікування ізотретиноїном.  
Для досягнення стійкої ремісії необхідно приймати повну курсову дозу ізотретиноїну.  
Препарат Акнетін® може бути призначений тільки лікарем.
- Жінкам призначають ізотретиноїн тільки при негативному результаті тесту на вагітність.  
Починати прийом ізотретиноїну слід на 2-3 день менструального циклу.  
Необхідно дотримуватись подвійного методу контрацепції протягом курсу лікування та додатково 1 місяць після припинення прийому ізотретиноїну.
- Дітям Акнетін® призначається з 12 років.
- На 2-3 тижні лікування можливе загострення акне (поява нових запальних везикулів акне). В даному випадку препарат не відмінюють. Можливе призначення додаткових лікарських засобів для корекції цього стану.
- Для профілактики таких побічних ефектів, як сухість шкіри і слизових оболонок, рекомендується:
  - тимчасово відмовитись від контактних лінз та використовувати окуляри;
  - застосовувати препарати «штучної слюзи»;
  - користуватись зволяючими косметичними засобами, які призначив лікар.
- При лікуванні ізотретиноїном потрібно застосовувати зволяючі косметичні засоби з сонцезахисним фактором не менше 30 SPF.

### Прізвище, ім'я та по батькові пацієнта\*

\*Вкажіть прізвище, ім'я та по батькові для персоналізації даного Щоденника зберігання у лікарні.

Ваш лікар:

Тел.

e-mail:

Скура:

### Якщо лікар призначив Вам Акнетін®

- Забароньтесь виступати донором крові на період лікування та протягом 1 місяця після його припинення.
- Під час лікування з харчового раціону необхідно виключити алкоголь, поліітронні препарати та харчові добавки, які містять вітамін А, обмежити продукти з високим вмістом вітаміну А та жирів.
- Важливо повторювати біохімічний аналіз крові (білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, тригліцериди, холестерин) з періодичністю, яку призначить лікар.
- На період лікування заборонено використання будь-яких відлущувальних засобів місцевої дії для запобігання розвитку явних подразнення шкіри.
- На період лікування та 6 місяців після нього необхідно:
  - відмовитись від проведення механічних (мікродермабразія), лазерних, хімічних пілінгів (особливо з похідними вітаміну А);
  - утриматись від проведення воскової депіляції, лазерної епіляції та не використовувати кремні-депілятори.
- Можливість проведення будь-яких косметологічних процедур необхідно узгоджувати з лікарем.
- Акнетін® відноситься до препаратів, дозу яких розраховується лікарем суворо індивідуально для кожного пацієнта, тому виключається можливість передачі своєї сумки лікування іншим особам.
- Добову дозу Акнетину® приймають 1 раз на добу або розподіляють її на 2 прийоми. Якщо будь-який прийом препарату було пропущено, подвійну дозу приймати не слід. При пропуску прийому препарату необхідно повідомити лікаря.
- Про будь-які погіршення самопочуття необхідно повідомити Вашему лікарю.





Рис. 1. Хвора О. до лікування



Рис. 1а. Хвора О. через 10 міс після лікування



Рис. 2. Хвора П. до лікування



Рис. 2а. Хвора П. через 8 міс після лікування



Рис. 3. Хвора С. до лікування



Рис. 3а. Хвора С. через 6 міс після лікування



Рис. 4. Хвора Б. до лікування



Рис. 4а. Хвора Б. через 5 міс після лікування



Рис. 5. Хворий З. до лікування



Рис. 5а. Хворий З. через 18 міс після лікування



Рис. 6. Хворий Ш. до лікування



Рис. 6а. Хворий Ш. через 6 міс після лікування



Рис. 7. Хвора К. до лікування



Рис. 7а. Хвора К. через 12 міс після лікування

2. Пам'ятка для пацієнта щодо особливостей та застережень під час прийому препарату «Акнетін».
3. Схема прийому «Акнетіну» із зазначенням дати, зміни дози.
4. Супутні рекомендації щодо призначень інших препаратів.
5. Лабораторні дослідження із зазначенням дати.
6. Дата наступного візиту до лікаря.

ЩВЗШ постійно знаходиться у пацієнта.

Під спостереженням у 2010—2013 роках перебували 35 хворих на акне, які проходили курс лікування «Акнетіном» в амбулаторних умовах. Пацієнти мали середньотяжкий, тяжкий ступінь захворювання або резистентність до попереднього лікування протягом 12—18 міс зі значними виявами дисморфобії та депресії при легкому ступені тяжкості. Серед обстежених було 23 жінки (65,7 %) та 12 чоловіків (34,3 %), що, на думку автора, зумовлено уважнішим ставленням жінок до своєї зовнішності. Вік пацієнтів становив від 18 до 29 років (середній вік ( $20 \pm 1,7$ ) року). 5 пацієток (14,3 %) мали легкий ступінь тяжкості акне з попередніми 2—3 невдалими курсами комбінованого лікування протягом 1—2 років (рис. 1, 2), 21 хворий (60 %) мав середній ступінь тяжкості акне (рис. 3), 8 (22,8 %) — тяжкий (рис. 4) та 1 (2,9 %) — дуже тяжкий (рис. 5). Тривалість захворювання у 20 (57,1) пацієнтів становила від 2 до 6 років, у 15 (32,9 %) — понад 6 років. В 11 обстежених поєднувалося ураження шкіри обличчя та верхньої половини тулуба (рис. 6, 7), з них 7 — чоловіки.

Перед початком лікування всі пацієнтки підписували інформаційну згоду на лікування та були попереджені про абсолютну тератогенність «Акнетіну» і необхідність застосування подвійної контрацепції протягом усього періоду лікування та 2 місяців після закінчення прийому препарату.

У кожного пацієнта було досліджено показники білірубіну і його фракцій, АсТ, АлТ, лужної фосфатази, тригліцеридів та холестерину. До групи дослідження увійшли лише ті пацієнти, які мали нормальні значення печінкових проб.

Лікування жінок починали на 2—3-й день менструального циклу за умови від'ємного тесту на вагітність на початку терапії та щомісяця під час лікування. Кожний пацієнт отримував ЩВЗШ, у якому протягом першої консультації ознайомлювався з пам'яткою про особливості прийому «Акнетіну» та ставив запитання щодо інформації, викладеної у ЩВЗШ. Під час кожної наступної (планової) консультації у лікаря-дерматолога до ЩВЗШ вносилися дані стосовно обстеження та лікування, а також дати призначе-

них обстежень і консультацій. Результати оцінювали за візуальною динамікою клінічної картини (фотодокументація) та зі слів пацієнтів.

### Результати та обговорення

Пацієнтам було призначено базове лікування препаратом «Акнетін» у стандартній дозі 8 або 16 мг, що еквівалентно 10 та 20 мг ізотретиноїну відповідно. Схеми лікування для пацієнтів з елементами висипу лише на шкірі обличчя та з поєднаним ураженням зони обличчя, передньої поверхні грудної клітки і спини відрізнялися.

Добова доза «Акнетіну» для пацієнтів з локалізацією висипів лише на шкірі обличчя становила 0,4—0,5 мг/кг у перший місяць з поступовим збільшенням у наступних 4—7 тиж. Максимальну дозу 0,8 мг/кг призначали пацієнтам протягом 2—3 тиж з подальшим поступовим зменшенням до мінімальної (0,4 мг/кг) у наступний період, що тривав 4—6 тиж. Курсова доза для всіх пацієнтів становила 100—120 мг/кг залежно від ступеня тяжкості дерматозу, швидкості регресування поверхневих та глибоких пустул, розрішення нодуло-кістозних елементів, схильності до утворення рубців і постзапальної гіперпігментації, фототипу шкіри та супутньої соматичної патології. Пацієнти з ураженнями пілосебаційного комплексу на шкірі обличчя, верхньої частини грудної клітини та спини (рис. 6, 7) у зв'язку з анатомічними особливостями цієї зони та тривалішим терміном настання стійкого регресу запальних елементів протягом 2—3 тиж у середині курсу лікування отримували максимальну добову дозу (1 мг/кг) з подальшим поступовим зниженням протягом 4—5 тиж до мінімальної дози (0,4 мг/кг). Обов'язкова курсова доза становила 120 мг/кг.

Усім пацієнтам було призначено зволожувальні краплі для очей, зволожувальні захисні креми для обличчя і тіла з позначкою «для чутливої шкіри», сонцезахисні креми з комбінованими фільтрами (фактор захисту 50) та з фізичними фільтрами при «ретиноїдному» дерматиті незалежно від пори року з першого дня прийому препарату.

У 5 (4 %) випадках на 3—4 тиж терапії спостерігалось загострення захворювання у вигляді поодиноких пустульозних елементів, які регресували самостійно і не потребували додаткового коригування. В 1 (2,9 %) пацієнта з дуже тяжкою формою загострення було значним, що стало причиною призначення антибіотика групи макролідів. У 5 (4 %) хворих спостерігалися явища міалгії м'язів тазостегнового пояса. В основній групі на 5—6-й тиж лікування значно зменшилися сальність шкіри, кількість запальних елементів

та їх поблідіння. Через 2–3 міс терапії у 70 % пацієнтів не з'явилися нові висипи, значно покращився рельєф шкіри, на 50–70 % зменшилася кількість елементів висипу (рис. 5а), поліпшилося психоемоційне сприйняття своєї зовнішності й особистості. Третій місяць лікування всі пацієнти називали точкою зворотного розвитку дерматозу та повернення якостей здорової шкіри.

За час лікування в усіх випадках спостерігався повний регрес запальних елементів (рис. 4а), не з'явилися нові висипи протягом останніх 3 міс, значно зменшилися явища постаکنе.

Під час лікування у 20 (57,1 %) пацієнтів виявлялися явища ангулярного хейліту, у 2 (5,7 %) – іритативного дерматиту, в 23 (65,7 %) – ксерозу шкіри, що вдало нівелювалися призначенням місцевих спеціальних захисних пом'якшувальних засобів. Слід зазначити, що в жодному випадку не погіршувався психоемоційний стан та не розвивалася депресія. Побічні дії «Акнетіну» були очікуваними, перед початком курсу лікування пацієнтів було детально попереджено про можливість їх появи, але переконливий терапевтичний ефект значною мірою переважав ризики.

Після закінчення прийому препарату «Акнетін» пацієнти перебували під спостереженням від 6 до 24 міс. Виявлялося клінічне поліпшення об'єктивних ознак якості шкіри ще протягом 6 міс після припинення терапії, зокрема зменшувалася товщина рогового шару епідермісу, нормалізувався колір шкіри (від сіруватого до тілесно-рожевого), зменшувалася пористість, практично повністю зникали вогнища дисхромії (рис. 1а, 2а, 3а, 6а, 7а), сплющувалися гіпертрофічні рубці, вирівнювався рельєф шкіри. У пацієнта з дуже тяжкою формою акне розсмоктався гіпертрофічний рубець протягом 12 міс після лікування без проведення будь-яких додаткових косметологічних маніпуляцій (рис. 5а).

Додаткове лікування залежало від індивідуальних особливостей організму хворих на акне. У 5 (14,3 %) пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості дерматозу з ураженням лише шкіри обличчя через 2–3 міс терапії спостерігалось транзиторне підвищення рівнів печінкових проб та холестерину. У цих випадках було відкориговано дієту та зменшено дозу «Акнетіну», а також призначено гепатопротекторні препарати на основі артишоку та амінокислот, після чого в пацієнтів з'явилися поодинокі висипи на шкірі, що потребувало відміни препарату з жовчогінним ефектом. Таке загострення, на думку автора, може бути пов'язане зі змінами кількісного вмісту розчиненої фракції ізотретиноїну, зменшенням часу перебування активних метаболітів ізотретиноїну в просвіті кишечника, що розвинули-

ся за рахунок посилення евакуації жовчі та/або складних біохімічних процесів за участю метаболітів жовчних кислот та ізотретиноїну. Зважаючи на це, доцільно зробити висновок про те, що під час лікування хворих на акне з використанням «Акнетіну» бажано уникати призначення препаратів, які мають жовчогінний ефект.

Підсумовуючи клінічні результати комплексної терапії хворих на акне, слід зазначити, що позитивний ефект терапії зареєстровано в усіх пацієнтів, які перебували під спостереженням. Рецидив захворювання протягом року після закінчення прийому «Акнетіну» стався лише в 1 пацієнтки (2,9 %). Слід зауважити, що ця хвора увійшла до групи спостереження, приймаючи «Акнетін». Додаткове обстеження виявило змінені показники рівня статевих гормонів зі зсувом у бік підвищення вільного тестостерону, дегідротестостерону та прогестерону. Пацієнтку було направлено на консультацію до гінеколога-ендокринолога. В усіх учасників дослідження, з їхніх слів, значно поліпшилося психоемоційне сприйняття своєї зовнішності та особистості. Прийом «Акнетіну» супроводжується розвитком певних побічних ефектів, навіть за умов застосування запобіжних медико-косметичних заходів. Проте така ситуація є прогнозованою, а очікуваний терапевтичний ефект значною мірою переважає можливі ризики.

Щодо ЩВЗШ слід зазначити, що доцільність його використання визнали всі 35 пацієнтів, які зауважили, що ця авторська розробка дає відповіді на більшість запитань, які виникають у хворих під час лікування ізотретиноїном, зокрема тих, що стосуються зменшення кількості і виразності побічних дій, значною мірою дисциплінує щодо призначених планових обстежень та консультацій. Таким чином, ЩВЗШ дає змогу оптимізувати ведення хворих на акне за рахунок налагодження спілкування з лікарем-дерматовенерологом, сприяє порозумінню, що своє чергою підвищує ефективність лікування.

## Висновки

1. Пам'ятка для пацієнта «Щоденник власника здорової шкіри», розроблена та застосована автором у 35 пацієнтів з акне, оптимізує ведення хворих за рахунок налагодження спілкування між лікарем-дерматовенерологом і пацієнтами, які приймають «Акнетін». Ведення запропонованого «Щоденника власника здорової шкіри» в результаті сприяє підвищенню ефективності лікування і зменшенню кількості та виразності побічних дій «Акнетіну».

2. Системний ізотретиноїн, виготовлений за технологією LIDOSE, є високоефективним пре-

паратом при акне середнього, тяжкого та дуже тяжкого ступенів, а також резистентних до традиційного лікування форм цього захворювання.

3. Для лікування пацієнтів із комбінованим ураженням шкіри обличчя та верхньої половини тулуба запропоновано та застосовано спеціальну схему, за якою «Акнетін» під час стандартного лікування призначають на короткий термін у добовій дозі 1 мг/кг з поступовим зменшенням до мінімальної. Обов'язковим є досягнення максимальної курсової дози «Акнетіну» — 120 мг/кг.

4. Позитивний ефект терапії «Акнетіном» зареєстровано в усіх 35 пацієнтів, які перебували під спостереженням. Рецидив захворювання про-

тягом року після закінчення терапії зареєстровано в 1 випадку (2,9 %). Виразність клінічної картини дерматозу була значно меншою порівняно з початком лікування.

5. Прийом «Акнетіну» супроводжується певними побічними ефектами, навіть за умови застосування запобіжних медико-косметичних заходів. Проте побічні ефекти є прогнозованими, а очікуваний терапевтичний ефект значною мірою переважає можливі ризики.

7. Зроблено припущення, що під час лікування «Акнетіном» бажано не призначати хворим препаратів, що мають жовчогінний ефект.

6. У пацієнтів, що приймають «Акнетін», значно поліпшується психоемоційне сприйняття своєї зовнішності та особистості.

## Список літератури

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга.— НГМА, 2003.— 160 с.
2. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни.— М.: Медицинская литература, 2006.— 672 с.
3. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2003— 396 с.
4. Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кожи при легкой форме угревой болезни // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 1.— С. 44—46.
5. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью // Клини. дерматол. и венерол.— 2010.— № 1.— С. 74—78.
6. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А. и др. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Клини. дерматол. и венерол.— 2011.— № 1.— С. 59—63.
7. Гордиловський Н.Є., Бондарчук Л.І., Гордиловський А.Н. Сучасний підхід до лікування Acne Vulgaris // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2 (33).— С. 86—87.
8. Дорджиева О.В., Каратаева Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Опыт применения изотретиноина в комплексной терапии акне у женщин // Клини. дерматол. и венерол.— 2011.— № 2.— С. 66—168.
9. Калюжная Л.Д., Стоянова Е.В., Черкесова Е.Г. Опыт применения азелаиновой кислоты (15 % гель «Скинорен») в терапии розацеа // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2005.— № 4 (19).— С. 57—59.
10. Клименко А.В., Степаненко В.І. Діагностика та диференційна діагностика демодекозу, розацеа і вугрової хвороби (акне) на засадах доказової медицини з урахуванням аналізу результатів лабораторних тестів на наявність кліщів-демодецид та прикметних клінічних симптомом-комплексів, притаманних цим дерматозам. Повідомлення 2 // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2 (33).— С. 75—85.
11. Ключарева С.В., Нечаева О.С. Современная терапия акне // Клини. дерматол. и венерол.— № 3.— 2011.— С. 9—14.
12. Коваленко В.Н., Викторов А.П. Компендиум. Лекарственные препараты.— К.: Морион, 2007.— 1664 с.
13. Кошевенко Ю.Н. Справочник по дерматокосметологии.— М., 2004.— С. 295.
14. Мохаммад С., Кузина З.А., Волошин Р.Н. Препараты изотретиноина в комплексном лечении вульгарных угрей / С. Мохаммад // Клини. дерматол. и венерол.— № 4.— 2011.— С. 64—67.
15. Проценко Т.В., Каплан А.В. Инновационные подходы к наружной терапии обыкновенного акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2.— С. 12—14.
16. Резниченко Н.Ю. Вугрова хвороба: пошук нових шляхів патогенетичного лікування.— Запоріжжя: Просвіта, 2007.— 108 с.
17. Российское общество дерматовенерологов. Клинические рекомендации по ведению больных акне / Под ред. А.А. Кубановой.— М., 2010.— 21 с.
18. Степаненко В.І., Федорич Л.Я., Суховерша Ю.В., Федорич П.В. Использование ультразвукового диагностического сканирования в изучении динамики состояния рубцовых постакне при их лечении лонгидазой // Дерматовенерол. и эстет. медицина (Ташкент).— 2011.— № 1—2.— С. 44—50.
19. Федорич Л.Я., Степаненко В.І., Федорич П.В. Мезотерапія при рубцевих постакне у пацієнтів з вугровою хворобою // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 3 (30).— С. 65—68.
20. Федорич Л.Я. Медичні аспекти вугрової хвороби та розацеа. Огляд // Therapia. Укр. мед. вісник.— 2011.— № 2 (55).— С. 15—19.
21. Barnes C.J., Eichenfield L.F., Lee J. et al. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne // Pediatr. Dermatol.— 2005.— N 22 (2).— P. 166—169.
22. Chivot M., Pawin H., Beylot C. et al. Acne: epidemiology, physiopathology, clinical features and treatment // Ann. Dermatol. Venereol.— 2006.— Vol. 10.— P. 813—824.
23. Del Rosso J.Q., Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris // Dermatol Clin.— 2009.— N 27 (1).— P. 33—42.
24. Graber E.M. Acne therapy. Introduction // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2008.— Vol. 27 (3).— P. 169.
25. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. Propionibacterium Acnes acts as an adjuvant in in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // Biosci. Biotechnol. Biochem.— 2007.— Vol. 71.— P. 963—1969.
26. Kutasevich Y.F., Mitriayeva N., Mastakova I., Ogurtsova A. Hormonal disbalance at patients with acne // J. Acad. Dermatol. Venereol.— 2005.— Vol. 19 (supp. 2).— P. 1—12.
27. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— P. 200—210.
28. Melnik B., Schmitz G. FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2008.— Vol. 6 (9).— P. 721—728.
29. Ross J.I., Snelling A.M., Eady E.A. et al. Phenotypic and genotypic characteristic of antibiotic-resistant Propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, die U. S. A., Japan and Australia // Br. J. Dermatol.— 2001.— N 2.— P. 339—346.

30. Sami N.A., Attia A.T., Badawi A.M. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris // J. Drugs. Dermatol.— 2008.— Vol. 7 (7).— P. 627—632.
31. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2008.— Vol. 27 (3).— P. 183—187.
32. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management // Pediatrics.— 2006.— Vol. 118.— P. 1188—1199.

Л.Я. Федорыч

*Українська військово-медична академія, Київ*

## Терапія больних акне с использованием системного изотретиноина LIDOSE и ее оптимизация

**Цель работы** — применить авторскую разработку памятки для пациента, которому назначили «Акнетин», что должно оптимизировать ведение этих больных за счет налаживания общения с врачом-дерматовенерологом, способствовать взаимопониманию, повысить эффективность лечения, уменьшить количество и выраженность его побочных действий.

**Материалы и методы.** Под наблюдением в 2010—2013 годы находились 35 больных акне, которые амбулаторно проходили курс лечения препаратом «Акнетин». Для лечения пациентов с комбинированным поражением кожи лица и верхней половины туловища предложена и применена специальная схема, по которой «Акнетин» при стандартном лечении назначают на короткий срок в дозе 1 мг/кг с постепенным уменьшением до минимальной. Обязательным является достижение максимальной курсовой дозы «Акнетина»— 120 мг/кг.

**Результаты и обсуждение.** Положительный эффект терапии «Акнетином» зарегистрирован у всех 35 пациентов, находившихся под наблюдением. Рецидив заболевания в течение года после окончания терапии зарегистрирован в 1 случае (2,9 %). Побочные эффекты «Акнетина» прогнозируемы, а ожидаемый терапевтический эффект в значительной степени преобладает возможные риски. При лечении «Акнетином» желательно не назначать больным желчегонных препаратов. У пациентов, принимающих «Акнетин», значительно улучшается психоэмоциональное восприятие своей внешности и личности.

**Выводы.** Предложенная памятка для пациента оптимизирует ведение больных за счет налаживания общения между врачом-дерматовенерологом и пациентами, способствует взаимопониманию, что повышает эффективность лечения и уменьшает количество и выраженность побочных действий «Акнетина».

Системный изотретиноин LIDOSE является высокоэффективным при акне средней, тяжелой и очень тяжелой степени, а также при резистентных к лечению формах этого заболевания.

**Ключевые слова:** акне, лечение, «Акнетин», дневник обладателя здоровой кожи.

L.Ya. Fedorych

*Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*

## Treatment of acne patients with systemic isotretinoin LIDOSE and its optimization

**The purpose** of the study was to use author's Patient Memo in the treatment of patients with «Acnetin», which should optimize the management of these patients by establishing communication with the dermatologist, promote mutual understanding, enhance the effectiveness of treatment, reduce the number and severity of its side effects.

**Materials and methods.** 35 patients with acne who were receiving outpatient treatment with «Acnetin» were under observation in 2010—2013. A special scheme was proposed for patients with combined skin lesions of the face and the upper half body in which «Acnetin» was prescribed in the standard treatment for a short period at a dose of 1 mg/kg, with a gradual decrease to a minimum. It is mandatory to achieve the maximum «Acnetin» course dose of 120 mg/kg.

**Results and discussion.** The positive effect of therapy with «Acnetin» was registered in all 35 patients under observation. Relapse within a year after the end of therapy was registered in 1 case (2.9 %). Adverse effects of «Acnetin» are predictable and the expected therapeutic effect largely predominates the possible risks. It is desirable not to prescribe choleric drugs while treatment with «Acnetin». Patients taking «Acnetin» have significantly improved the psycho-emotional perception of their appearance and personality.

**Conclusions.** The proposed Patient Memo optimizes the patient management by establishing communication between the dermatologist and the patients, promotes mutual understanding, which increases the effectiveness of treatment and reduces the number and severity of side effects of «Acnetin». Systemic isotretinoin LIDOSE is highly effective for acne of moderate, severe and very severe degree, as well as in treatment of resistant forms of this disease.

**Key words:** acne, treatment, «Acnetin», diary of healthy skin holder. □

### Дані про автора:

**Федорич Людмила Ярославівна**, к. мед. н., доцент курсу дерматології та венерології Української військово-медичної академії 03049, м. Київ, вул. Курська, 13А. Тел./факс +38 (044) 243-15-24

И.В. Куценко, И.В. Свистунов, И.Е. Милус  
Городской кожно-венерологический диспансер № 1 г. Донецка

## Противозудная терапия больных псориазом

В статье представлена клиническая эффективность противозудного действия препарата «Гистафен» в комплексной терапии больных псориазом. Показатель VAS у пациентов, получавших «Гистафен», составил  $1,8 \pm 0,08$  балла, что отражает недостоверные и неспецифические проявления зуда, т. е. фактически его отсутствие. На 14-е сутки DQLI у пациентов, получавших лоратадин, уменьшился на 42,2 %, «Гистафен» — на 62,2 %, т. е. в 1,5 раза этот показатель лучше у пациентов, принимавших «Гистафен». Отмечается более быстрое купирование симптомов зуда у подавляющего количества пациентов и существенного улучшения качества их жизни.

### Ключевые слова

Псориаз, зуд, лечение, «Гистафен».

**П**сориаз, распространенность которого в популяции составляет 1,5–4 %, является одним из наиболее частых хронических воспалительных заболеваний кожи [9].

За последние годы общее количество случаев псориаза, сопровождающегося зудом, увеличилось, что заставляет исследовать механизмы возникновения зуда при псориазе и возможности его устранения. В ряде исследований показано, что зуд отмечается примерно у 80 % больных псориазом [3, 4]. Частыми причинами зуда при псориазе являются самостоятельное использование пациентами топических раздражающих средств, присоединение вторичной инфекции, различные эндокринные нарушения. В некоторых случаях зуд у больных псориазом имеет нейрогенное и психогенное происхождение [3].

Зуд приводит к расчесам, расчесы — к гипертрофии нервных окончаний кожи, которые становятся более чувствительными. Кроме этого, из-за чрезмерного расчесывания центральная нервная система больного начинает реагировать на любой внешний раздражитель ощущением зуда. Расчесывание провоцирует появление в травмированных местах новых псориазных бляшек. Таким образом, у больных псориазом формируется порочный круг [1].

Поэтому в комплексной терапии при прогрессирующей стадии дерматоза рекомендуется использовать антигистаминные средства, натрия тиосульфат, препараты кальция, калия и магния [7, 8].

Начало изучения блокаторов гистаминовых рецепторов было положено в конце тридцатых годов XX века. В лаборатории М.Д. Машковско-го (1978) была создана оригинальная группа хинуклидиновых производных — хифенадин («Фенкарол») и сехифенадин («Бикарфен»). Последний препарат получил новое торговое название — «Гистафен». Особенностью хинуклидиновых производных, отличающей их от представителей H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов первого поколения, является низкая липофильность (не проникает через гематоэнцефалический барьер и, как следствие, не вызывает выраженного седативного эффекта), отсутствие адрено- и холинолитической активности. «Гистафен» блокирует как гистаминовые (H<sub>1</sub>), так и серотониновые (5-HT<sub>1</sub>)-рецепторы. Особенность препарата еще и в том, что он оказывает противогистаминное действие, не только блокируя H<sub>1</sub>-рецепторы, но и снижая содержание гистамина в тканях путем ускорения его метаболизма за счет активации фермента диаминооксидазы. «Гистафен» оказывает выраженное продолжительное противовоспалительное, противозудное действие, влияет на иммунологическую реактивность организма, снижая количество антитело- и розеткообразующих клеток в селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, а также понижает концентрацию иммуноглобулинов класса A и G [2, 5, 6].

Цель работы — оценить клиническую эффективность противозудного действия препарата

Таблиця 1. Динаміка показателів больних псоріазом в процесі комплексної терапії з використанням різних антигістамінних препаратів ( $M \pm m$ )

Показатель	Лоратадин			«Гистафен»		
	До лечения	7-е сутки	14-е сутки	До лечения	7-е сутки	14-е сутки
PASI, баллы	45,8 ± 2,1	—	21,7 ± 1,1	47,2 ± 2,4	—	20,9 ± 1,0
DQLI, баллы	28,2 ± 1,3	—	16,3 ± 0,7	27,5 ± 1,2	—	10,4 ± 0,4
VAS, баллы	7,1 ± 0,3	5,7 ± 0,2	3,3 ± 0,1	7,3 ± 0,4	3,6 ± 0,1	1,8 ± 0,08

Примечание. Различия между сравниваемыми группами достоверны при  $p < 0,05$ .

«Гистафен» в комплексной терапии больных псоріазом.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 100 больных инфильтративно-бляшечным псоріазом в возрасте от 15 до 66 лет, проходивших лечение стационарно. Все пациенты страдали псоріазом более 6 мес и предъявляли жалобы на зуд. Из них мужчин — 71 (71 %) человек, женщин — 29 (29 %). Больных с приступами бронхиальной астмы в анамнезе, применяющими в период исследования ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), с непереносимостью лактозы, а также беременных и женщин, кормящих грудью, не было.

Все пациенты до начала лечения проходили комплексное общеклиническое (включая оценку индекса тяжести течения псоріаза и площади поражения — PASI (0,3–72 балла)), инструментальное (ЭКГ) и лабораторное (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — общий белок, глюкоза, общий билирубин, АлТ, АсТ, креатинин, мочеви́на — обследование). Также оценивали дерматологический показатель качества жизни больных — DQLI (0–30 баллов) и динамику показателя степени выраженности зуда по Visual Analogue Scale (VAS). Эта шкала имеет следующие показатели: 2 балла и менее — недостоверные и неспецифические проявления зуда; от 3 до 5 баллов — слабый зуд; от 6 до 8 — умеренный; от 9 до 10 — выраженный. Зуд больные оценивали самостоятельно.

В зависимости от способа лечения обследованные были разделены на две группы. Больные контрольной группы (50 человек) получали комплексную медикаментозную терапию (согласно Протоколу надання медичної допомоги хворим на псоріаз), включающую один из рекомендуемых антигістамінних препаратів — лоратадин [7]. В исследуемой группе (50 человек) в комплексной медикаментозной терапии как антигістамінний препарат пациентам назначали «Гистафен».

«Гистафен» больные принимали по 50 мг два раза в сутки, утром и вечером, в течение 14 дней.

Для оценки эффективности противозудной терапии всем пациентам на 7-е и 14-е сутки терапии проводили лабораторное обследование, оценивали степень выраженности зуда по VAS, переносимость «Гистафена» (хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная) и его побочные явления. Кроме этого, на 14-е сутки проводили общеклиническое обследование и оценивали PASI и DQLI.

Счетная и статистическая обработка результатов выполнены с помощью стандартного пакета прикладных программ Windows Professional XP фирмы Microsoft на персональном компьютере IBM PC/AT Pentium. Вычисляли значения средней арифметической величины ( $M$ ), ошибки определения средней арифметической ( $m$ ), определяли уровень достоверности различий ( $P$ ) сравниваемых групповых средних показателей с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При анализе распределения больных псоріазом исследуемых групп по полу отмечено следующее. Из 50 человек контрольной группы 31 составляли мужчины (62 %), 19 — женщины (38 %). В основную группу вошли 35 мужчин (70 %) и 15 женщин (30 %).

Возраст больных контрольной группы составлял от 17 до 64 лет, а основной группы — от 15 до 66 лет. Средний возраст — (41,3 ± 1,9) и (44,7 ± 2,1) года соответственно.

Таким образом, пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и полу.

У всех больных как до, так и после лечения не выявлены значимые отклонения в инструментальных и лабораторных показателях.

Анализ эффективности противозудной терапии больных псоріазом сравниваемых групп показал следующее (табл. 1).

В процессе комплексного лечения больных псоріазом на 7-е сутки показатель VAS у пациентов, получавших лоратадин, уменьшился на 19,7 %, у больных, которым был назначен «Гис-

тафен», — на 50,7 %. На 14-е сутки этот показатель уменьшился более значимо — на 53,5 и 75,3 % соответственно. При этом показатель VAS в случаях лечения «Гистафеном» составил ( $1,8 \pm 0,08$ ) балла, что отражает недостоверные и неспецифические проявления зуда, то есть фактически его отсутствие.

Подтверждением значительной положительной динамики противозудной терапии явились показатели DQLI как в контрольной, так и в основной группах. На 14-е сутки DQLI у пациентов, получавших лоратадин, уменьшился на 42,2 %, у больных, принимавших «Гистафен», — на 62,2 %, то есть в 1,5 раза этот показатель лучше при лечении «Гистафеном».

Показатель PASI на 14-сутки терапии, снизившись на 52,8 % у больных, получавших лоратадин, и на 55,7 % у пациентов, принимавших «Гистафен», существенно не отличался.

У всех больных псориазом на 7-е и 14-е сутки оценивали переносимость антигистаминных препаратов и их побочные явления (табл. 2).

На 7-е сутки хорошую переносимость антигистаминного препарата отмечали у 45 (90 %) пациентов, получавших лоратадин, и у 47 (94 %) — принимавших «Гистафен». Под хорошей переносимостью считали состояние, когда при объективном осмотре и лабораторных исследованиях не выявлялись какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения, а больные не отмечали побочных реакций.

На 7-е сутки терапии удовлетворительная переносимость антигистаминного препарата отмечена у 5 (10 %) пациентов, получавших лоратадин, и у 3 (6 %) — лечившихся «Гистафеном». Из них предъявляли жалобы на сухость слизистой оболочки полости рта двое больных, которым был назначен лоратадин, и один пациент, принимавший «Гистафен». На диспептические явления жаловались трое лечившихся лоратадином и двое больных, получавших «Гистафен».

Отмеченные выше проявления незначительных побочных реакций не причиняли серьезных проблем больным и не требовали отмены препарата.

На 14-е сутки хорошую переносимость антигистаминного препарата отмечали 38 (76 %) пациентов, получавших лоратадин, и 42 (84 %) лечившихся «Гистафеном». Удовлетворительной переносимостью антигистаминного препа-

Таблица 2. Оценка переносимости антигистаминных препаратов в процессе комплексной терапии больных псориазом

Оценка переносимости	Лоратадин		«Гистафен»	
	7-е сутки	14-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Хорошая	45	38	47	42
Удовлетворительная	5	12	3	8
Неудовлетворительная	0	0	0	0

рата была в 12 (24 %) и 8 (16 %) случаях в группах лечения лоратадином и «Гистафеном» соответственно. При этом жалобы на сухость слизистой оболочки полости рта предъявляли 5 больных, принимавших лоратадин, и 3 пациентов, которым был назначен «Гистафен». На диспептические явления жаловались 7 и 5 пациентов, получавших лоратадин и «Гистафен» соответственно.

Ни у одного пациента в процессе комплексного лечения с использованием антигистаминных препаратов не наблюдали неудовлетворительной переносимости, когда при объективном осмотре или лабораторных исследованиях в динамике выявлялись значительные изменения или пациент отмечает проявление побочной реакции, оказывающей значительное отрицательное влияние на его состояние, требующее отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

## Выводы

Таким образом, по результатам комплексного лечения больных псориазом была установлена более высокая клиническая эффективность противозудного действия препарата «Гистафен» по сравнению с лоратадином, что проявлялось в более быстром купировании симптомов зуда у преобладающего количества пациентов и существенном улучшении качества их жизни.

Также отмечена хорошая переносимость «Гистафена. При этом частота побочных явлений была значительно ниже, чем в случаях применения лоратадина.

«Гистафен» в комплексной терапии больных псориазом в качестве противозудного препарата может быть рекомендован для широкого внедрения в практику дерматолога.

**Список литературы**

1. Агафонова Е.Е., Захарова А.Б., Буткалюк А.Е. и др. Антигистаминные препараты в практике дерматолога // Клин. дерматол. и венерология.— 2011.— № 5.— С. 74—76.
2. Елькин В.Д., Счастливец Л.В., Седова Т.Г., Болотова А.П. Сехифенадин в комплексной терапии зудящих дерматозов у больных старшего и пожилого возраста // Клин. дерматол. и венерология.— 2011.— № 5.— С. 82—85.
3. Запольский М.Э., Фролова А.И., Кольцова А.Г., Квитко Л.П. Зуд при псориазе: диагностическое и прогностическое значение, методы устранения // Здоровье Украины.— 2007.— № 19.— С. 60—61.
4. Катина М.А. Эффективность препарата «Гистафен» у больных с зудящими дерматозами // Медицинские новости.— 2010.— № 12.— С. 70—71.
5. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Астма та алергія.— 2010.— № 1—2.— С. 1—7.
6. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Звездина И.В. Новое в терапии дерматозов, сопровождающихся зудом у больных старшего и пожилого возраста // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 4.— С. 43—44.
7. Приказ МЗ Украины от 08.05.2009 № 312: «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».
8. Ягодвик Н.З., Белугина И.Н. Принципы терапии псориаза // Межд. мед. журнал.— 2004.— № 2.— С. 107—111.
9. Schafer T. (2006) Epidemiology of psoriasis— review and the German perspective // Dermatology.— 2006.— Vol. 212.— P. 327—337.

І.В. Куценко, І.В. Свистунов, І.Є. Мілус

*Міський шкірно-венерологічний диспансер № 1 м. Донецька*

## Протисвербїжна терапія хворих на псоріаз

У статті представлено клінічну ефективність протисвербїжної дії препарату «Гістафен» у комплексній терапії хворих на псоріаз. Показник VAS у пацієнтів, які отримували «Гістафен», склав  $(1,8 \pm 0,08)$  бала, що відображає недостовірні і неспецифічні вияви сверблячки, тобто фактично її відсутність. На 14-у добу DQLI у пацієнтів, які отримували лоратадин, зменшився на 42,2 %, «Гістафен» — на 62,2 %, тобто в 1,5 разу цей показник кращий у пацієнтів, що приймали «Гістафен». Відзначається більш швидке купірування симптомів свербежу у переважної кількості пацієнтів та істотне покращення якості їх життя.

**Ключові слова:** псоріаз, свербїж, лікування, «Гістафен».

I.V. Kutsenko, I.V. Svistunov, I.E. Milus

*The Urban Skin and Venereal Diseases Clinic № 1 in Donetsk*

## Antipruritical therapy of patients with psoriasis

The article presents the clinical antipruritical efficiency of the drug «Gistafen» in the treatment of patients with psoriasis. Rate VAS in patients treated with «Gistafen» is  $1.8 \pm 0.08$  points, reflecting unreliable and non-specific manifestations of itching, i.e. in fact its absence. DQLI index on day 14 in patients treated with loratadine decreased by 42.2 %, with «Gistafen» by 62.2 %, i.e. 1.5 times this figure better than patients treated with «Gistafen». More rapid relief of the itching symptoms in the predominant number of patients and a significant improvement in their quality of life are noted.

**Key words:** psoriasis, pruritus, treatment, «Gistafen».

□

### Дані про авторів:

**Куценко Ігор Васильович**, к. мед. н., гол. дерматовенеролог управління охорони здоров'я Донецької облдержадміністрації, гол. лікар Міського шкірно-венерологічного диспансеру № 1 м. Донецька. Тел. (062) 294-51-84. E-mail: doctor-kiv@ukr.net

**Свистунов Ігор Ваніфатович**, д. мед. н., проф., гол. позаштатний дерматовенеролог управління охорони здоров'я Донецької міської ради, зав. денного стаціонару Міського шкірно-венерологічного диспансеру № 1 м. Донецька

**Мілус Ірина Євгенівна**, к. мед. н., гол. позаштатний дитячий дерматовенеролог управління охорони здоров'я Донецької міської ради, зав. дерматовенерологічного відділення № 3 Міського шкірно-венерологічного диспансеру № 1 м. Донецька

Б.Г. Коган, Л.О. Наумова, В.І. Степаненко  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Епідеміологія, етіопатогенез, клінічні форми і сучасна терапія акне у жінок, раціональна тактика комплексного лікування акне середньої тяжкості (огляд літератури та власні дослідження)

У ході роботи показано, що введення азелаїнової кислоти («Азогель») у схему комплексної терапії акне сприяє підвищенню ефективності лікування цього захворювання. Клінічно підтверджено, що азелаїнова кислота («Азогель») не тільки продуктивно інтегрується в схему лікування вугрової хвороби, а й безпечно поєднується як з місцевими засобами, так і з макролідними антибіотиками.

### Ключові слова

Акне, епідеміологія, етіопатогенез, клініка, терапія, азелаїнова кислота («Азогель»).

Акне, або вугрова хвороба (ВХ), є одним з найпоширеніших захворювань шкіри: у пубертатному періоді трапляється з різним ступенем вираженості у 100 % юнаків і 90 % дівчат. Пік захворюваності зазвичай припадає на 15–16 років. У юнаків захворювання має поширеніший і тяжчий характер. Вугрова хвороба у віці 12–24 років називається *acne vulgaris*. Вияв вугрової хвороби у старших вікових групах класифікується як *acne tarda*. Останніми роками зростає кількість жінок з пізніми формами акне. Згідно з даними Ch. Colleir та співавт., у підлітковому віці частота захворюваності на акне практично однакова у представників різних статей, тоді як пізні вугри найчастіше спостерігаються у жінок. Так, за даними різних досліджень, частка пацієнток з вугровими висипаннями віком 25–40 років становить 40–54 %. У дослідженнях, проведених G. Dummont-Wallon та співавт., J. Rosso та співавт., середній вік жінок з акне становив 31,8; 32,4 і 26,5 року відповідно. У багатоцентровому дослідженні, проведеному в США у період з 1990 до 1999 р., встановлено, що середній вік хворих на акне збільшився з 26,5 до 40,5 року [7, 13, 17, 20, 21, 40, 41].

Одним з головних питань, які обговорюються в літературі із приводу *acne tarda*, є вік пацієнтки,

починаючи з якого ми можемо говорити про діагноз пізніх акне. Більшість вітчизняних і зарубіжних фахівців вважають межею вік 25 років незалежно від того, чи був це дебют захворювання, чи це постійно рецидивуючі вугрові висипання, які дебютували у підлітковому віці. У більшості жінок з *acne tarda* (за різними даними, близько 80 %) перебіг акне безперервний (персистуючий), починаючи з пубертатного періоду; рідше трапляються акне пізнього дебюту, які виникають у віці 25 років і більше (20–40 % випадків). Найрідкіснішою формою пізніх акне є рецидивуючі акне, або акне зі «світлим проміжком», які дебютують у підлітковому віці, а характеризуються тривалим періодом ремісії і знову виникають у зрілому віці [7, 11, 17].

Із клінічних виявів ВХ у жінок найбільш поширена папулопустульозна форма — у 70–80 % хворих на акне, тоді як комедональна форма і найтяжчий вияв акне — конглобатні вугри — трапляються у 15–20 % хворих. На відміну від підліткових вугрів, які зазвичай характеризуються поширеністю патологічного процесу, переважанням середньотяжких і тяжких форм захворювання, при пізніх акне у більшості хворих діагностують комедональну і папулопустульозну форму захворювання. Процес локалізується зде-

більшого в ділянці обличчя, рідше — в ділянці верхньої третини тулуба. Тяжкі вузлувато-кістозні акне трапляються рідко. У хворих з пізними формами акне, окрім вугрових висипань, відзначають ознаки зневоднення шкіри внаслідок попереднього медикаментозного лікування, нераціонального базисного догляду, а також фонових вікових змін шкіри. Виявлено, що у пацієнок з пізними акне місцеве або системне застосування антибіотиків зазвичай є малоефективним. За даними R. Rivera, A. Guerra, 82 % жінок нечутливі до антибіотикотерапії. Тривалий торпідний перебіг і нераціональна терапія захворювання часто призводять до виявів постакне: рубцевих змін і післязапальної гіперпігментації [11, 30–32, 40].

Проведені дослідження показали, що розвиток і перебіг дерматозу значною мірою залежать від сімейної (генетичної) схильності, а також від типу, кольору шкіри і національних особливостей. Акне — це захворювання з високим сімейним накопиченням (50 %). Простежується загальна закономірність: чим частіше трапляється і тяжче перебігає акне у найближчих родичів, тим тяжчий і торпідний перебіг захворювання буде у потомства. Акне рідше розвивається і перебігає в легшій формі у японців і китайців, тоді як у кавказьких народів відзначено високу частоту і тяжчий перебіг. За даними К.Н. Суворової та співавт., різна експресивність і алельні варіації генів, які детермінують розвиток сальних залоз, їх функціональна здатність і активність ферментів можуть відігравати велику роль у розвитку акне і значною мірою визначають тяжкість клінічних виявів. Є дані про наявність ядерного R-чинника, котрий визначає генетичну схильність. Цим, імовірно, можна пояснити розвиток у одних людей легших, а в інших — тяжких форм захворювання. Y. Pang обстежив 238 пацієнтів з вугровими висипаннями та 207 здорових осіб і виявив, що коротка довжина повторення гена CAG і специфічні галотипи андрогенного рецептора пов'язані з ризиком розвитку акне і тому можуть розглядатися як достовірний маркер схильності до акне [1, 8, 12, 31].

Відомо, що шкіра людини, і передусім її придатки — волоссяні фолікули, сальні і потові залози, — мають стероїдчутливі рецептори, які сприймають гормонрегулюючий вплив на розвиток і секреторну активність зазначених структур. У період статевого дозрівання ці взаємодії вперше починають активно виявлятися. Основними шкірними мішенями для статевих стероїдів є епідерміс, волоссяні фолікули, сальні залози, меланоцити і фібробласти. Німецький вчений С. Шмітц назвав шкіру найбільшою ендокринною залозою в організмі людини. Шкіра бере активну участь у метаболізмі стероїдних статевих гормонів, зокре-

ма в екстрагландулярному утворенні андрогенів зі стероїдів-попередників, будучи одночасно основною тканиною-мішенню для андрогенів. Шкіра є периферичною ланкою метаболізму чоловічих статевих гормонів, їх дія реалізується через специфічні андрогенні рецептори, які виявляються в різних андрогензалежних структурах шкіри. Стимуляція андрогенних рецепторів підвищує мітогічну активність і диференціювання клітин епідермісу, збільшує синтез міжклітинних ліпідів, стимулює ріст волосся і секрецію шкірного сала [5, 29].

За сучасними уявленнями, в патогенезі акне важливе значення мають чотири чинники. Ініціальною ланкою є спадково зумовлена гіперандрогенія (ГА). ГА може виявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості андрогенів яєчника або надниркового залозистого походження в крові і при екскреції з сечею. Виділяють залозисту, оваріальну і змішану ГА. Зміни в яєчниках і надниркових залозах можуть бути як пухлинними, так і функціональними (синдром полікістозних яєчників, некласична форма природженої дисфункції кори надниркових залоз). У низці досліджень виявлено важливу роль стероїдних гормонів у жінок з пізними акне. Так, Н. Seirafi та співавт. відзначили ключову роль ДГЕА-С (андрогена надниркового походження) у патогенезі *acne tarda* у жінок віком понад 25 років. В іншому дослідженні виявлено важливе значення 17-ОНП (гормону, який виробляється як у яєчниках, так і у надниркових залозах) у розвитку торпідних акне у жінок [2, 6, 9, 33].

За відсутності підвищення рівня основних андрогенів у плазмі крові, а також за нормальної зв'язуючої здатності статевого секс-зв'язуючого глобуліну (пов'язаний з ним тестостерон є найменш активним) припускають рецепторну форму ГА, яка виявляється у вигляді підвищеної чутливості рецепторів до нормальної або зниженої кількості андрогенів. Головною причиною рецепторної (відносної) ГА є підвищення активності ферменту 5- $\alpha$ -редуктази I, яка переводить тестостерон в активніший метаболіт — дегідротестостерон, який є безпосереднім стимулятором проліферації і дозрівання себоцитів [2, 33].

Під дією гормонального чинника збільшується об'єм шкірного сала (продукція шкірного сала при легкому ступені акне збільшується в 1,3 разу, при середньому — в 1,7 разу, а при тяжкому — в 1,9 разу). У збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація незамінної  $\alpha$ -ліноленової кислоти — основного регулятора диференціювання кератиноцитів протоки сально-волосяного фолікула (СВФ) і збільшується експресія ферменту трансглутамінази. Це призводить до

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

переважання процесів дискератозу і проліферації над десквамацією епітелію СВФ, що спричиняє фолікулярний гіперкератоз та закриття протоки СВФ і клінічно виявляється відкритими і закритими комедонами залежно від рівня закупорки СВФ [3, 38].

Обтурація протоки СВФ і багате на ліпиди шкірне сало створюють сприятливі умови для розмноження факультативних анаеробів (*Propionibacterium acnes* і *P. granulosum*), а також інших представників сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus epidermidis*, *aureus*, *Pityrosporum ovale*). Ці мікроорганізми продукують фермент ліпазу, який розщеплює діацил- і триацилгліцериди до гліцерину і вільних жирних кислот. Ці речовини разом з антигенами мікроорганізмів залучають з периферичної крові нейтрофіли і фагоцити, які продукують ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Ці прозапальні цитокіни активують фермент циклооксигеназу, який сприяє утворенню з арахідонової кислоти головного медіатора запалення — лейкотрієн В4. Він своєю чергою стимулює вивільнення гідролітичних ферментів та монооксиду азоту з нейтрофілів, Т-лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів, що призводить до руйнування стінки сальної залози, виходу її вмісту в дерму і розвитку запальної реакції у вигляді папулопустульозних і вузлувато-кістозних елементів [3, 10].

Крім того, *P. acnes* здатні індукувати експресію В-дефензинів — катіонних пептидів імунної системи, активних щодо бактерій, грибків і багатьох вірусів. Окрім прямої протиінфекційної дії, вони виконують багато інших важливих функцій: діють як медіатори запалення, впливають на хемотаксис, мають імуномодулюючу, цитотоксичну активність. У недавніх дослідженнях виявлено, що *P. acnes* можуть активувати систему інсуліноподібного фактора росту-1 і рецептора інсуліноподібного фактора росту Р І типу (IGF 1/IGF-R1) в епідермісі, діючи як інсулін, а також сприяють проліферації кератиноцитів. *P. acnes* має високу прозапальну активність, набагато більшу, ніж у *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus* [22, 23].

Найпоширені вольгарні або юнацькі вугри (*acne vulgaris*), які трапляються у 80 % осіб віком 15–24 роки. Захворювання зазвичай починається в пубертатному періоді і характеризується появою на обличчі (рідше — на грудях і спині) комедонів — дрібних (до 5 мм у діаметрі) папул яскраво-червоного кольору, іноді — з пустулою на поверхні. Висипання після завершення залишають пігментацію, рідше — поверхневі рубчики. Саловідділення підвищене, шкіра має характерний жирний блиск, волосся також жирне, мож-

ливе незначне себорейне порідшення. На ранній стадії комедональні акне незапальні, пізніше на обличчі спостерігають появу невеликої кількості запальних елементів, захворювання прогресує до генералізованіших форм.

Кількість комедонів збільшується, устя волосяних фолікулів розширюються і зяють. Комедони виникають не лише на обличчі, спині та грудях, а і в завушних ділянках, на волосистій частині голови. Запальна реакція навколо комедонів стає вираженішою, формуються великі запальні вузли, які розташовані глибоко. Так виникають індуративні акне. Через кілька тижнів інфільтрат розм'якшується, вузли розкриваються з утворенням порожнини, з якої виділяється тягучий гнійний ексудат (флегмонозні акне). Після загоєння залишаються глибокі рубці, які спотворюють шкіру.

Найпоширенішою формою з вираженим запальним компонентом є конглобатні вугри. Клінічна картина характеризується появою на спині, грудях і обличчі великих вузлів, розташованих глибоко в дермі, які іноді захоплюють верхні відділи підшкірно-жирової клітковини. Вузли можуть досягати 1,5–2,0 см у діаметрі. Такі вузли вкрай болючі, гостро виражено перифокальне запалення. Зливаючись, вузли утворюють конгломерати, можуть виникати абсцеси, після розкриття яких залишаються виразки, які тривалий час не гояться, а згодом — грубі рубці з перемичками і норицевими ходами. Іноді глибоко розташовані запалені вузли зливаються і утворюють епітеліальні синусові тракти, які ніби «підривають» шкіру обличчя і тулуба, — синусові акне.

Одним з рідкісних варіантів запальних акне, при якому відбувається гостра трансформація типових запальних акне в украй виражене деструктивне запалення, є блискавичні акне (*acne fulminans*). Переважно трапляються у молодих чоловіків. З'являються численні болючі, вкриті виразками з ділянками некрозу запальні вузли, розсіяні пустули, розташовані на еритематозному тлі. Процес супроводжується лихоманкою, лейкоцитозом, болями в суглобах, транзиторним гломерулонефритом. Загоєння відбувається з утворенням грубих рубців.

Рідко трапляється піодермія обличчя — гостро-запальна з тяжким перебігом форма акне, на яку найчастіше страждають молоді жінки, котрі зазнали емоційного стресу або раніше отримували андрогени з приводу ендокринних захворювань. Дерматоз характеризується раптовим початком і швидким прогресуванням. В усіх хворих процес локалізується в центральній частині обличчя, у ділянці лоба, скронь, підборіддя. Виникає виражений набряк обличчя з ціанотичним

відтінком шкіри, а через 1–2 дні — хворобливі фурункулоподібні вузлуваті висипання, які нагадують конглобатні акне, великі (понад 5 мм) пустули. Комедони відсутні, різко виражені межі запалення. Найбільш зручною і поширеною класифікацією акне в дерматологічній практиці є класифікація, запропонована Американською академією дерматології, згідно з якою розрізняють такі ступені тяжкості акне:

- 1-й — характеризується наявністю комедонів (закритих і відкритих), до 10 папул;
- 2-й — комедони, папули, до 10 пустул;
- 3-й — комедони, папулопустульозні висипання, до 3 вузлів;
- 4-й — виражена запальна реакція в глибоких шарах дерми з формуванням численних болючих вузлів і кіст.

Проте у цій класифікації не враховано поширеність процесу. Тому, окрім класичного поділу з урахуванням ступеня тяжкості акне, доцільно розподіляти пацієнтів на підгрупи залежно від локалізації і поширеності процесу (А, В, С):

А — при локалізації висипань в одній анатомічній ділянці;

В — при локалізації висипань у двох анатомічних ділянках (наприклад, обличчя і спина);

С — при залученні у патологічний процес трьох анатомічних ділянок і більше.

Ця класифікація найповніше відбиває ступінь залучення шкірного покриву в патологічний процес.

Акне належить до особливої групи шкірних захворювань — психосоматичних дерматозів, при яких велику роль відіграють психоемоційні порушення, пов'язані з проблемою «дефекту зовнішності», особливо у дівчат і жінок. Локалізація дерматозу на відкритих ділянках шкіри завдає пацієнткам глибоких психологічних страждань, знижуючи самооцінку, негативно впливаючи на якість життя, соціальний статус, професійну діяльність, особисте життя.

У структурі загальної захворюваності на три-можливо-депресивні розлади хворі на акне, за деякими даними, посідають друге місце, випереджаючи за цим показником хворих на інші соматичні і шкірні захворювання, зокрема онкохворих. Пацієнти з акне демонструють вищий рівень тривоги і депресії порівняно з іншими дерматологічними хворими. 30 % підлітків і 5 % дорослих потребують активної психолого-психіатричної допомоги [32].

Британською асоціацією дерматологів установлено, що певний вид дерматозу збільшує ризик суїцидальних спроб. Елементи самопошкоджуючої поведінки, яка у деяких випадках призвела до завершеного суїциду, найчастіше спостері-

гали при акне, псоріазі, екземі і кропив'янці. Пацієнти з акне мають високий ризик спроб самогубства, а також можуть становити загрозу для своїх лікарів [18, 27].

За даними J.K. Tan і співавт., жіноча стать, зрілий вік, тривалість захворювання понад 5 років є додатковими чинниками, які негативно впливають на якість життя жінок, істотно знижуючи його. Пацієнтки з акне є найбільш психологічно уразливими. Серед осіб з акне відзначено велику кількість (64 %) непрацюючих жінок з невлаштованим особистим життям. В іншому дослідженні встановлено, що у 40% пацієнтів шкірне захворювання, яке супроводжується косметичним дефектом, призводить до зниження їх соціального статусу і негативно позначається на професійній діяльності [15, 35].

Дослідження, проведені російськими дерматологами, показали, що психоемоційні розлади різного ступеня вираженості спостерігаються у 41,3 % хворих з ВХ, переважно у жінок. В іншому дослідженні виявлено, що депресивна симптоматика, спричинена акне, частіше трапляється і має вираженіший характер у жінок порівняно з чоловіками [4, 14].

Дані літератури щодо наявності взаємозв'язку між стресогенними чинниками і виникненням акне є суперечливими. Так, V. Goulden та співавт. виявили, що лише 12 % із 71 % жінок, у яких стрес був причиною акне, вважають його провокуючим чинником захворювання. Водночас F. Poli зі співавт., G. Dumont-Wallon і співавт. відзначили, що стрес є одним з важливих чинників, які провокують виникнення вугрових висипань у жінок, його виявили як тригерний чинник у 34–50 % спостереженнях. Зв'язок між стресом і загостренням акне нині пояснюють виробленням нейромедіатора (субстанція Р), який впливає на диференціювання та поділ себоцитів і стимулює вироблення шкірного сала. Шкіра людей зі схильністю до акне характеризується великою кількістю нервових закінчень, нервових волокон, здатних секретувати субстанцію Р, а також базофілів [7, 13, 17, 32].

Загострення акне найчастіше спостерігається взимку і навесні. До погіршення перебігу захворювання призводять постійна механічна травматизація шкіри (видавлювання вугрів, часте миття з милом), негативна дія зовнішнього середовища (забруднення шкіри оліями, бензином, пилом виробничого походження), прийом низки препаратів (стероїдні гормони, галогеновмісні препарати, протитуберкульозні засоби, антидепресанти, протиепілептичні засоби), неадекватно підібрана лінія косметичних засобів по догляду за шкірою. Сонячне опромінення у більшості паціє-

Таблиця. **Терапевтичні рекомендації з лікування акне Європейського дерматологічного форуму (2011)**

Показник	Комедональні акне	Папулопустульозні акне легкого та середнього ступеня тяжкості	Папулопустульозні акне тяжкого ступеня, поодинокі вузли	Вузлувато-кістозні акне
Препарати першої лінії	—	Адапален + БПО/БПО + кліндаміцин	Ізотретиноїн	Ізотретиноїн
Препарати другої лінії	Топічні ретиноїди	Азелаїнова кислота/БПО, топічні ретиноїди/системні антибіотики + адапален	Системні антибіотики + адапален/системні антибіотики + азелаїнова кислота/системні антибіотики + адапален + БПО	Системні антибіотики + азелаїнова кислота
Препарати третьої лінії	Азелаїнова кислота/БПО	Блакитне світло + цинк внутрішньо Топічний еритромицин + третиніоїн/системні антибіотики + БПО/системні антибіотики + азелаїнова кислота/системні антибіотики + адапален + БПО/системні антибіотики + БПО	Системні антибіотики + БПО/системні антибіотики + адапален/системні антибіотики + адапален + БПО	
Альтернатива для жінок	—	—	КОК з антиандрогенним ефектом + топічна терапія/КОК з антиандрогенним ефектом + системні антибіотики	КОК з антиандрогенним ефектом + системні антибіотики

ентів позитивно впливає на перебіг акне і сприяє частковому завершенню вугрових висипань, проте у 8–10 % пацієнтів інтенсивна інсоляція спричиняє загострення захворювання [13, 31, 32].

Останнім часом з'явилися публікації про вплив харчових продуктів на появу вугрових висипань. Таку гіпотезу вже висловлювали приблизно півстоліття тому, але потім її відкинули. Нині за кордоном тривають дослідження впливу харчового раціону на перебіг акне. Виявлено, що продукти зі значним вмістом цукру та інших вуглеводів, збільшуючи рівень глікемічного навантаження, впливають на концентрацію інсуліну та IGF-1, які своєю чергою підвищують вміст основних андрогенів у плазмі крові. Це призводить до гіперсекреції шкірного сала і появи акне. Посилений прийом йод- або бромвмісних продуктів харчування, зокрема великої кількості йодованої солі і морепродуктів, може призвести до збільшення запальних висипань у хворих з акне. Також відзначено, що включення в харчовий раціон продуктів, які містять антиоксиданти, омега-3 жирні кислоти, харчові волокна, вітаміни А, Е, С, позитивно впливає на перебіг акне, сприяючи зменшенню кількості висипань. А. Logan довів, що риб'ячий жир, багатий на омега-3 жирні кислоти, інгібує лейкотрієн В4 і може зменшити вираженість запальних явищ при акне [19, 25, 26, 37].

Недавні дослідження виявили роль тютюну в розвитку акне. Відзначено, що жінки, які палять, мали тяжчі форми акне порівняно з тими, хто не палить. У двох дослідженнях, проведених у 2009 і

2010 р., виявлено, що паління є головним чинником у розвитку комедональних (незапальних) акне у жінок. На думку авторів, це пояснюється тим, що нікотин збільшує продукцію шкірного сала і знижує концентрацію вітаміну Е в організмі [16, 30].

Лікувальна тактика при акне у жінок залежить від стадії, поширеності захворювання, наявності або відсутності патологічних змін у гормонально-ендокринному статусі, а також від психоемоційного стану жінки. При виборі тактики лікування також необхідно враховувати вік пацієнтки, супутню патологію, можливість дотримання режиму лікування, попередню терапію. Сучасні підходи до терапії захворювання включають призначення різних системних і топічних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу акне. Системну терапію призначають при 3–4-му ступені акне, при стійкому перебігу процесу у разі 2-го ступеня акне, а також при поширених висипаннях і обтяженому гормонально-ендокринному статусі за будь-якого ступеня акне (гормональна терапія) [34, 36, 39].

При 1-му ступені акне застосовують лише місцеву терапію, причому препаратами першого вибору є топічні ретиноїди (таблиця), при 2-му — до топічної терапії додають системну, зазвичай це антибіотики. Можливий застосування високоінтенсивного блакитного світла та препаратів цинку, проте рівень доказовості для цих видів терапії — невисокий [40,41]. При призначенні топічних антибіотиків слід враховувати, що, за останніми даними, кліндаміцин є найбільш ефективним препаратом щодо вугрових висипань.

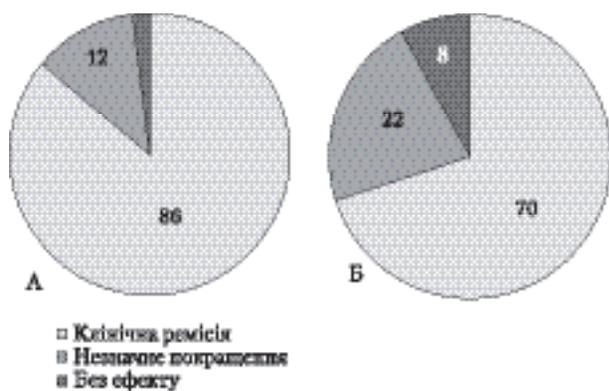


Рис. 1. Ефективність лікування акне середнього ступеня тяжкості у пацієнтів дослідної (А) та контрольної (Б) груп

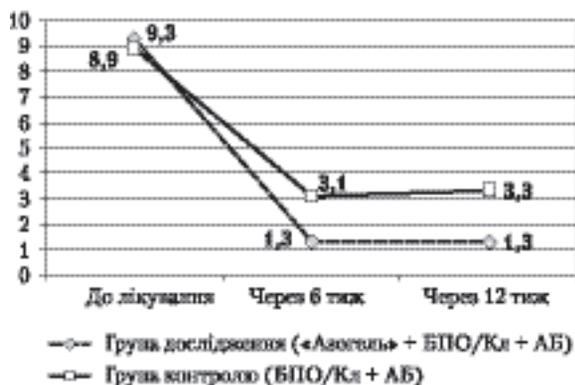


Рис. 2. Динаміка зниження дерматологічного індексу акне (DIA) у пацієнтів дослідної групи порівняно з даними контрольної групи ( $p \leq 0,05$ )

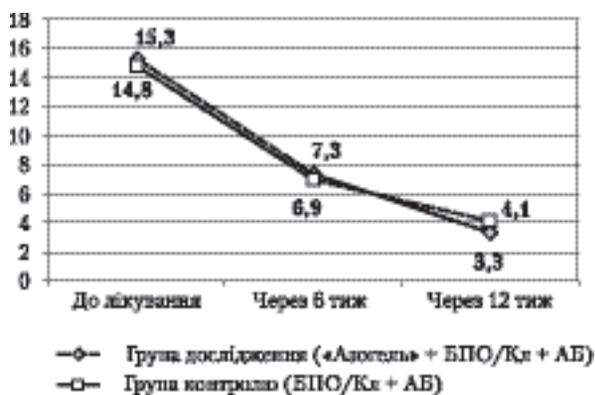


Рис. 3. Динаміка зниження дерматологічного індексу якості життя (DIQL) у пацієнтів дослідної групи порівняно з даними контрольної групи ( $p \leq 0,05$ )

Установлено торпідність до системних і топічних антибіотиків у жінок з пізніми вуграми. Найбільший ефект досягається при поєднанні адапалену і бензоїлпероксиду (БПО), БПО та кліндаміцину, системних антибіотиків, азелаїнової кислоти, адапалену і БПО.

При тяжких формах акне у жінок показано призначення КОК з антиандрогенним ефектом у поєднанні з топічними противугровими препаратами і у тяжких випадках, із системними антибіотиками. Для досягнення вираженого терапевтичного ефекту слід призначати комбіновані оральні контрацептиви (КОК) на тривалий термін — від 6 міс до 1 року. При протипоказаннях до призначення КОК застосовують системні ретиноїди. Встановлено, що частота позитивних результатів терапії системними ретиноїдами тяжких форм акне є дозозалежною. Тривалість прийому препарату призводить до вираженого пригнічення активності сальних залоз, що гістологічно підтверджується зменшенням їх розмірів. Для досягнення найбільшої ефективності лікування, збільшення тривалості ремісії і зниження частоти рецидивів доцільно використовувати курсову дозу — 120–150 мг/кг. Системні ретиноїди необхідно застосовувати впродовж 3–6 міс.

При протипоказаннях як до призначення КОК, так і до системних ретиноїдів найбільш показано застосування системних антибіотиків у поєднанні з препаратами азелаїнової кислоти (гель, крем) та іншими топічними препаратами тривалістю не менше ніж 1 міс.

При призначенні препаратів у жінок слід враховувати їх вплив на фертильність, можливість тератогенної дії, мутагенність, фетотоксичність, можливість поєднання з косметикою і парфумами, а також з косметологічними процедурами.

Як додаткову терапію, так звані засоби догляду, необхідно використовувати засоби лікувальної косметики, які є важливим компонентом програми ведення пацієток з акне. При виборі косметичних засобів необхідно враховувати тип шкіри пацієнтки, дані апаратних методик, які дають змогу оцінити ступінь вираженості жирності, зволоженості шкіри та її рН.

Таким чином, тактика ведення жінок з акне вимагає міждисциплінарного погляду на проблему з урахуванням усіх можливих чинників захворювання і залученням суміжних фахівців. Терапію акне слід призначати з урахуванням дерматологічного, гормонально-ендокринного і психоемоційного стану жінки і впливати на основні патогенетичні ланки захворювання. При призначенні лікування необхідно також враховувати соціальний, професійний статус жінки і можливість дотримання курсу лікування.

На базі кафедри шкірних і венеричних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця накопичено досвід застосування азелаїнової кислоти в схемах комплексної терапії акне середнього ступеня тяжкості. Під

наглядом перебували дві групи пацієток віком від 17 до 33 років. Пацієтки групи дослідження ( $n = 60$ ) отримували лікування за схемою: азелаїнова кислота («Азогель») двічі на добу + бензоїл пероксид з кліндаміцином 1 раз на добу впродовж 6 тиж (місцево), азитроміцин перорально по 250 мг 1 раз на добу, починаючи з 5-го тижня (курс — 14 днів); пацієтки групи контролю ( $n = 60$ ) — бензоїл пероксид з кліндаміцином 1 раз на добу впродовж 6 тиж (місцево), азитроміцин *per os* по 250 мг 1 раз на добу, починаючи з 5-го тижня (курс — 14 днів).

Аналіз результатів лікування пацієток групи дослідження виявив клінічну ремісію у 86 % жінок (рис. 1), що на 16 % більше, ніж у групі

контролю ( $p \leq 0,05$ ), а середні значення дерматологічного індексу акне (DIA) через 6 і 12 тиж становили 1,3 бала (рис. 2), що на 1,8 бала нижче, ніж у групі контролю ( $p \leq 0,05$ ). В обох групах показники дерматологічного індексу якості життя (DIQL) свідчили про стабільну тенденцію до поліпшення (рис. 3).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що включення азелаїнової кислоти («Азогель») у схему комплексної терапії акне сприяє підвищенню ефективності лікування цього захворювання. Клінічно підтверджено, що азелаїнова кислота («Азогель») безпечно поєднується як з місцевими засобами, так і з макролідними антибіотиками.

## Список літератури

- Адаскевич В.І. Акне вульгарные и розовые.— НГМА, 2003.
- Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Леч. врач.— 2003.— № 4.— С. 4–6.
- Горячкина М.В. Роль гормонально-эндокринных факторов в патогенезе рефрактерных форм угревой болезни у женщин: Автореф. дис. ...к. мед. н.— 2009.
- Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне // Concilium Medicum. Дерматология.— 2008.— № 2.— С. 8–12.
- Гусаков Н.И. Акне.— Акне, 2003.— С. 76.
- Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Рагимова З.Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога, эндокринолога: Руководство для врачей.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 112 с.
- Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 1.— С. 43–47.
- Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога.— М.: Фирма Клавель, 2005.— 192 с.
- Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Concilium medicum.— 2002.— Т. 4, № 5.— С. 217–223.
- Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне: методическое пособие для врачей.— М., 2010.
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография.— М.: ООО «ЮТКОМ», 2009.— 288 с.
- Суворова К.Н., Котова Н.В. Тяжелые формы акне // Междунар. мед. журн.— 2000.— С. 732–726.
- Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии: Учебное пособие/ Пер. с англ.— М.: Невский Диалект, 1999.— 511 с.
- Bodemer W. Psychodermatology // The Med. Journal.— 2001.— Vol. 6.— P. 297–302.
- Bowe W. et al. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— Vol. 57.— P. 222–230.
- Capitani B., Sinagra J.L., Ottaviani M. et al. Acne and smoking // Dermatoendocrinol.— 2009.— Vol. 1.— P. 129–135.
- Colleir Ch., Haper J., Cantell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 58 (1)— P. 56–59.
- Cotterill J.A., Cunliffe W. Suicide in dermatological patients // British Association of Dermatologists.— 1997.— Vol. 137.— P. 246–250.
- Danby F.W. Nutrition and acne // Clin. Dermatol.— 2010.— Vol. 28 (6)— P. 598–604.
- Del Rosso J.Q., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— Vol. 56.— AB3.
- Dumont-Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // Presse Med.— 2008.— Vol. 37.— P. 585–591.
- Isard O., Knol A.C., Aries M.F. et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1 / IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocytes proliferation // J. Invest. Dermatol.— 2011.— Vol. 131.— P. 59–66.
- Jappe U., Igham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acne and inflammation in acne: P acnes has T-cell mitogenic activity // Br. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 146.— P. 202–209.
- Korting H.C., Lehmann P. Acne vulgaris // Hautarzt.— 2010.— Bd. 61 (2)— S. 97–98.
- Logan A. Omega-3 fatty acids and acne // Arch. Dermatol.— 2003.— Vol. 139.— P. 941–942.
- Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // Exp. Dermatol.— 2009.— Vol. 18 (10)— P. 833–841.
- Nagy I., Pivarsci A., Koreck A. et al. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors // J. Invest. Dermatol.— 2005.— Vol. 124.— P. 931–938.
- Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne // JEADV.— 2012.— Vol. 26 (suppl. 1)— P. 1–29.
- Pang Y. et al. Combination of short CAGE and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne rick in North East China // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2008.— Vol. 22(12)— P. 1445–1451.
- Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— Vol. 15.— P. 541–545.
- Preneau S., Dreno B. Female acne — a different subtype of teenager acne? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26 (3)— P. 277–282.
- Rivera R., Guerra A. Management of acne in women over 25 ears of age // Actas Dermosifiliogr.— 2009.— Vol. 100.— P. 33–37.
- Seirafi H., Farnaghi F., Vashghani-Farahani A. et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne // Int. J. Dermatol.— 2007.— Vol. 46.— P. 1188–1191.
- Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al. Guidelines of

- care for acne vulgaris management // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— Vol. 56 (4).— P. 651–663.
35. Tan J.K. et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne // J. Cutan. Med. Surg.— 2008.— Vol. 12 (5).— P. 235–242.
36. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris // J. Drugs Dermatol.— 2008.— N 7 (1).— P. 13–16.
37. Veith W.B., Silverberg N.B. The association of acne vulgaris with diet // Cutis.— 2011.— Vol. 88 (2).— P. 84–91.
38. Vexiau P. et al. Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism // Ann. Dermatol. Venerol.— 2002.— Vol. 129 (2).— P. 174–178.
39. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2000.— Vol. 43 (2 Pt 3).— P. S47–50.
40. Webster G.F. Acne vulgaris. Clinical review // B. M. J.— 2002.— Vol. 325.— P. 475–479.
41. Williams C., Layton A.M. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy // Am. J. Clin. Dermatol.— 2006.— Vol. 7.— P. 281–290.

Б.Г. Коган, Л.А. Наумова, В.И. Степаненко

*Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Эпидемиология, этиопатогенез, клинические формы и современная терапия акне у женщин, рациональная тактика комплексного лечения акне средней тяжести (обзор литературы и собственные исследования)

В ходе работы показано, что включение азелаиновой кислоты («Азогель») в схему комплексной терапии акне способствует повышению эффективности лечения этого заболевания. Клинически подтверждено, что азелаиновая кислота («Азогель») не только продуктивно интегрируется в схему лечения угревой болезни, но и безопасно сочетается как с местными лекарственными средствами, так и с макролидными антибиотиками.

**Ключевые слова:** акне, эпидемиология, этиопатогенез, клиника, терапия, азелаиновая кислота («Азогель»).

B.G. Kogan, L.O. Naumova, V.I. Stepanenko

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical forms and modern treatment of acne in women, rational tactics of comprehensive treatment of moderate acne (a review of literature and personal research)

In the course of this work it is shown that the inclusion of azelaic acid («Azogel») into the scheme of acne treatment leads to a better efficiency. It is clinically confirmed that azelaic acid («Azogel») is not only effectively integrated into the scheme of treatment of acne, but is also securely combined with the topical drugs and macrolide antibiotic.

**Key words:** acne, epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical features, therapy, azelaic acid («Azogel»). □

### Дані про авторів:

**Коган Борис Григорович**, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Наумова Людмила Олександрівна**, лікар-дерматовенеролог, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Степаненко Віктор Іванович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

А.О. Коннова<sup>1</sup>, Т.С. Коновалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральна поліклініка Печерського району, Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Раціональність етапного лікування гострокінцевих конділом і гігантських конділом Бушке–Левенштейна, поєднаних з іншими урогенітальними інфекціями, на прикладі клінічного випадку з практики

У роботі на прикладі конкретного клінічного випадку з практики показано раціональність етапного лікування гострокінцевих конділом і гігантських конділом Бушке–Левенштейна, поєднаних з хламідійною та трихомонадною урогенітальними інфекціями. Етапність лікування першочергово передбачає проведення специфічної етіотропної терапії, спрямованої на ерадикацію виявлених збудників супутніх урогенітальних інфекцій. Після цього призначається специфічна противірусна та імунomodulatoryна терапія (системна – препаратом «Панавір», місцева – препаратом «Панавір інсайт спрей») та проводиться видалення конділом методом електрокоагуляції.

### Ключові слова

Папіломавірусна інфекція, гострокінцеві конділоми, гігантські конділоми Бушке–Левенштейна, етапна комбінована терапія.

Діагностика та лікування захворювань, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ), привертають увагу різних спеціалістів у зв'язку з різким зростанням інфікованості населення, значною контагіозністю збудника та схильністю до індукції злоякісної патології. Папіломавірусна інфекція настільки поширена, що витрати на лікування цих хворих у США посідають друге місце після відповідних витрат при СНІДі [3]. На сучасному етапі спостерігається зростання рівня захворюваності серед чоловіків на злоякісні новоутворення, зв'язок яких з ВПЛ доведено [2, 5, 7]. Згідно з даними літератури, поширеність ВПЛ серед чоловіків становить від 16 до 45 % загальної популяції [1, 6, 7]. У деяких країнах Західної Європи та США проводиться щеплення жінок від ВПЛ. А в Австралії це практикують і в чоловіків з метою профілактики відповідної захворюваності жінок [7].

Одним із клінічних виявів папіломавірусної інфекції є гострокінцеві конділоми – сосочкові

утворення сіро-рожевого кольору у вигляді окремих папул м'якої консистенції на тлі здорової шкіри. Поширені розростання (суцільне вогнище злиття на широкій основі) гострокінцевих конділом називають пухлиною Бушке–Левенштейна. Патологію названо за іменами авторів, які вперше описали це захворювання в 1925 році [2]. Співвідношення поширеності пухлини Бушке–Левенштейна серед чоловіків та жінок становить 2,7 : 1. Більшість авторів пов'язує розвиток цього захворювання зі зниженням імунітету організму. Малігнізація гігантських конділом зустрічається вкрай рідко, переважно в давних випадках [1, 2].

У разі одночасного ураження сечостатевої системи кількома збудниками урогенітальної інфекції запальна реакція може бути складною, що зумовлено дією всіх патогенів як на слизову оболонку сечостатевих органів, так і на імунну систему організму хворого [3]. Синергічна дія патогенних мікроорганізмів може порушувати кас-



Рис. 1. Гігантські конділоми Бушке—Левенштейна на шкірі статевого члена



Рис. 2. Гігантські конділоми Бушке—Левенштейна в періанальній ділянці

кадний зв'язок між ланками імунітету, що спричинює атиповий перебіг уrogenітальних інфекцій та розвиток ускладнень [5].

Наводимо клінічний випадок.

**Хворий О.**, 28 років, звернувся по спеціалізовану медичну допомогу до дерматовенерологічного відділення Центральної поліклініки Печерського району м. Києва. Пацієнт скаржився на множинний висип на статевому члені та в періанальній ділянці, що супроводжувалася незначним дискомфортом.

Згідно з анамнезом, висип виник у пацієнта чотири місяці тому, спочатку на головці статевого члена, а в подальшому поширився на періанальну ділянку і поступово збільшувався. Виникнення висипу пацієнт пов'язував з гомосексуальними статевими контактами.

Об'єктивний огляд пацієнта: зовнішні статеві органи сформовані, без анатомічних особливостей; губки зовнішнього отвору сечівника дещо гіперемійовані, набряклі; на шкірі стовбура статевого члена та його головки утворилися множинні діаметром 0,3–0,5 см папульозні висипи блідо-рожевого кольору сферичної форми, з розростанням на поверхні зі схильністю до групування та злиття (рис. 1). У періанальній ділянці висипи, що локалізуються на дотичних поверхнях сідниць, щільно згруповані, формуючи два вогнища патологічного процесу діаметром до 4 см кожний (рис. 2).

Встановлено клінічний діагноз: гігантські конділоми Бушке—Левенштейна, який підтверджено виявленням у хворого за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції ВПЛ 6-го та 11-го типів. Крім того, за результатами лабораторного дослідження зскрібка із сечівника пацієнта виявлено *Trichomonas vaginalis* та *Chlamydia trachomatis*.

Лікування пацієнта з поєднаною уrogenітальною інфекцією проводили поетапно. Перший етап передбачав призначення етіотропної терапії, спрямованої на ерадикацію хламідій та піхвових трихомонад згідно зі стандартами.

Другий етап передбачав специфічну системну і місцеву протівірусну та імуномодулювальну терапію з призначенням препарату «Панавір» (внутрішньовенно) та «Панавір інлайт спрей» (місцево) відповідно до інструкцій з використання цих лікарських засобів.

На третьому етапі лікування проведено електрокоагуляцію гострокінцевих конділом, зокрема і гігантських конділом Бушке—Левенштейна на головці статевого члена та в періанальній ділянці. Було проведено п'ять сеансів електрокоагуляції з п'ятиденними інтервалами після кожної чергової процедури.

Через місяць після закінчення комплексного етапного лікування гострокінцеві конділоми та гігантські конділоми Бушке—Левенштейна повністю регресували. Контрольні спеціальні лабораторні дослідження зскрібків із сечівника пацієнта вказували на відсутність *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*.

Після лікування пацієнт продовжував перебувати на клініко-лабораторному спостереженні протягом восьми місяців. Рецидивів гострокінцевих конділом, а також уrogenітального хламідіозу і трихомонозу протягом цього терміну не було.

Аналіз результатів лікування пацієнта з мікстинфекційною уrogenітальною патологією, зокрема клінічними виявами папіломавірусної інфекції (гострокінцеві конділоми, гігантські конділоми Бушке—Левенштейна), поєднаними з іншими інфекційними ураженнями сечостатевих органів, на

прикладі описаного клінічного випадку вказує на доцільність поетапного лікування таких хворих. Спочатку хворим проводять специфічну етіотропну терапію, спрямовану на ерадикацію збудників уrogenітальної інфекції. У подальшому призначають специфічну противірусну та імунотропну

терапію (системну і місцеву), а також видаляють гострокінцеві кондиломи методом електрокоагуляції. Рациональність поетапної терапії підтверджено відсутністю рецидиву гострокінцевих кондилом у пацієнта, який перебував під спостереженням доволі тривалий час.

## Список літератури

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Современные проблемы венерологии // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2009.— № 6.— С. 45–52.
2. Вольф К., Голдсмит А.Л., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике.— М.: Бином, 2012.— Т. 1.— 868 с.
3. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Имунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 117–121.
4. Мавров Г.И., Щербакова Ю.В., Чинов Г.П. Лечение осложненного хламидиоза с применением азитромицина («Сумамед») в сочетании с патогенетической терапией // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 123–127.
5. Романенко И.М. Лечение кожных и венерических болезней.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.— Т. 2.— 888 с.
6. Туркевич О.Ю. Комплексне лікування жінок з бактеріальним вагінозом на тлі герпесвірусної та папіломавірусної інфекції з урахуванням стану піхвового мікробіоценозу та імунологічного статусу хворих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 1.— С. 89–96.
7. Ширококов В.П., Співак М.О., Лапатош В.П. та ін. Діагностика та комплексне лікування хворих на папіломавірусну інфекцію шийки матки з використанням інтерферону та їх індукторів: Методичні рекомендації.— К., 2012.— 55 с.
8. Batteiger B.E., Tu W., Ofner S. et al. Repeated Chlamydia trachomatis genital infections in adolescent women // J. Infect. Dis.— 2010.— Vol. 201 (1).— P. 42–52.
9. Bernard Y.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses // J. Clin. Virol.— 2005.— Vol. 2.— P. 1–6.
10. Maeda S., Tamaki M., Kubota Y. et al. Treatment of men with urethritis negative of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum // Int. J. Urol.— 2007.— Vol. 14 (5).— P. 422–225.
11. Pandhi D., Sonthalia S. Treatment of men with Chlamydia trachomatis and human papillomaviruses // Ind. J. Sex. Trans. Dis. AIDS.— 2011.— Vol. 32, iss. 2.— P. 75–85.
12. Soni S., Alexander S., Verlander N. et al. The prevalence of urethral and rectal Mycoplasma genitalium and its associations in man who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic // Sex. Transm. Infect.— 2010.— Vol. 86 (1).— P. 21–24.

А.А. Коннова<sup>1</sup>, Т.С. Коновалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центральная поликлиника Печерского района, Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Рациональность этапного лечения остроконечных кондилом и гигантских кондилом Бушке—Левенштейна, сочетанных с другими урогенитальными инфекциями, на примере клинического случая из практики

На примере конкретного клинического случая показана рациональность поэтапного лечения клинических проявлений папилломавирусной инфекции, в частности остроконечных кондилом и гигантских кондилом Бушке—Левенштейна, сочетанных с хламидийной и трихомонадной инфекциями. Поэтапность лечения сначала предусматривает проведение специфической этиотропной терапии, направленной на эрадикацию выявленных возбудителей сопутствующих урогенитальных инфекций. После этого назначают специфическую противовирусную иммуномодулирующую терапию (системная — препарат «Панавир», местная — препарат «Панавир инлайт спрей») с последующим удалением кондилом методом электрокоагуляции.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, гигантские кондиломы Бушке—Левенштейна, этапная комбинированная терапия.

A.O. Konnova<sup>1</sup>, T.S. Konovalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Central Polyclinic of Pechersk Region, Kyiv*

<sup>2</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Rationality of staging treatment of pointed condylomas and buschke-lowenstein tumors in combination with other genitourinary infections: clinical case report study

The paper presents a clinical case report proving the rationality of the staging treatment of clinical manifestations of papilloma virus infections, in particular, pointed condylomas and Buschke–Lowenstein tumors in combination with Chlamydial and Trichomonas infections. The staging treatment first involves the conducting of the specific etiotropic treatment aimed at eradication of diagnosed germs of the concurrent genitourinary infections. Subsequently, the specific antiviral immunomodulatory therapy is prescribed (the system therapy – «Panavir» preparation, the local one – «Panavir Inlight Spray» preparation), with the following condyloma excision using the electrocoagulation method.

**Key words:** papilloma virus infection, pointed condylomas, Buschke-Lowenstein tumors, staging combined treatment.

---

### Дані про авторів:

**Коннова Алла Олександрівна**, лікар-дерматовенеролог Центральної поліклініки Печерського району

E-mail: kor-alla@mail.ru

**Коновалова Тетяна Сергіївна**, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

В.Є. Ткач<sup>1</sup>, А.П. Мотуляк<sup>1</sup>, А.І. Генік<sup>2</sup>, А.М. Павличко<sup>2</sup>, О.Ю. Зелінська<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Коломийський районний дерматовенерологічний диспансер

## Випадки ектодермальної дисплазії

Стаття присвячена дослідженню етіопатогенезу і клінічної симптоматики рідкісного захворювання — ектодермальної дисплазії. Описані клінічні варіанти власних спостережень трьох випадків ектодермальної дисплазії, подана гістологічна картина.

### Ключові слова

Ектодермальна дисплазія, клінічні різновиди, діагностика, лікування.

Ектодермальна дисплазія — група спадкових хвороб шкіри і її придатків. Причин їх виникнення дотепер не з'ясовано. Окремі вчені [2, 4, 7] вказують на роль інфекції, зокрема токсоплазмозу, що спричинює аномалію ектодерми. Розвиток хвороби також пов'язують з дефектом гена, який детермінує появу ектодерми [3, 4, 5, 6]. Описано понад 100 синдромів, що супроводжуються симптомами ектодермальної дисплазії. Їх об'єднують у різних варіантах зміни епідермісу, волосся, нігтів, зубів, потових і сальних залоз. Розрізняють дві клінічні форми ектодермальної дисплазії — ангідротичну та гідротичну.

Уперше про цю хворобу повідомив у 1848 році А. Tougaïne, а детально описали її клінічні вияви незалежно один від одного J. Christ та Н. Simens у 1931 році. Саме тому в зарубіжній літературі захворювання зустрічається під назвою синдрому Кріста — Сіменса. Хвороба виявляється однаково часто у чоловіків та жінок, здебільшого одразу після народження чи в перші місяці життя. Проте в жінок перебіг ектодермальної дисплазії легший. Основними клінічними ознаками є ангідроз або гіпергідроз, які викликають порушення терморегуляції, що прогресує. Порушення терморегуляції виявляється нападами лихоманки без будь-яких передумов. Особливо часто гіпертермія виникає влітку і після фізичних навантажень. Основні симптоми ектодермальної дисплазії поєднуються з кількома непостійними ознаками, зокрема фолікулярним кератозом, кератодермією, дистрофією волосся і нігтів, ураженням очей, слухового апарату, гіпогонадізмом, рідше папілярно-пігментною дистрофією шкіри чи явищами атопії.

Пацієнти із синдромом Кріста—Сіменса—Турена часто хворіють на застудні захворювання через порушення терморегуляції. Ці хворі мають характерний зовнішній вигляд: старечий вираз обличчя, втомленість, квадратний череп з вираженими лобними буграми, западина в ділянці перенісся, відстовбурчені вуха, товсті незначно вивернуті губи. Зуби рідкі, часто їх немає взагалі (аплазія). Волосся на шкірі немає, на волосистій частині голови — пушкове, вогнища облісіння, вії рідкі різної довжини, імітують симптом Пінкуса при вторинному сифілісі. Брови рідкі, волосся тонке. Періорбітальні ділянки гіперпігментовані, довкола рота і очей виражена складчастість, що імітує складки Моргана при атопічному дерматиті, а навколо рота радіарні рубці. Внаслідок гіпофункції потових і сальних залоз прогресує сухість шкіри, дрібнопластинчасте лущення. Шкіра подібна до такої при іхтіозі. Завдяки зниженню функції залоз слизових оболонок розвиваються хронічний кон'юнктивіт, стоматит, ларингіт, що виявляється охриплістю голосу, аж до афонії.

Більшість хворих за розумовим розвитком не відстають від однолітків. У дитинстві часті лихоманки можуть призвести до недоумкуватості і навіть летального кінця. У зв'язку з відносною рідкістю цієї патології та подібністю клінічних виявів з іншими дерматозами лікарі доволі часто припускаються діагностичних помилок.

Наводимо три випадки епідермальної дисплазії.

*Хвора Х.*, 1993 року народження, звернулася до районного дерматовенерологічного диспансеру зі скаргами на рідке волосся, сухість і лущення

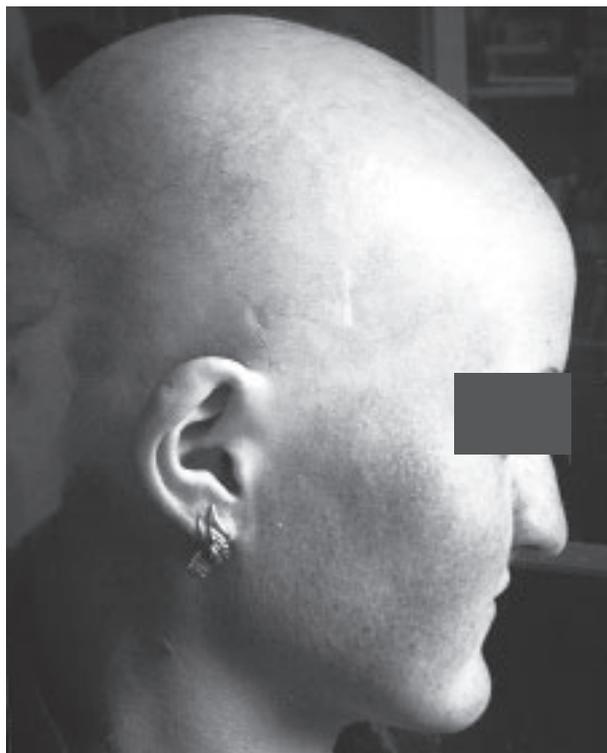


Рис. 1. Ектодермальна дисплазія. Рідке пухоподібне волосся



Рис. 2. Ектодермальна дисплазія. Гіподонтія, різна величина зубів

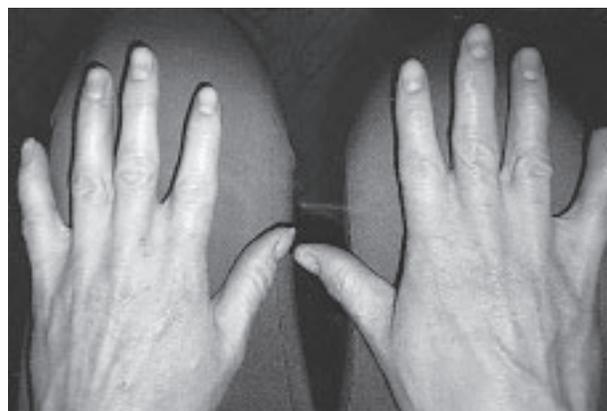


Рис. 3. Ектодермальна дисплазія. Синдактилія

шкіри. Зі слів матері, хворіє від народження. Протягом першого року життя у дитини часто бували безпідставні підвищення температури тіла до 39–40 °С, застудні захворювання. Гарячка не знімалася традиційними гіпотермічними засобами. В дитячому віці мама звертала увагу на нерівномірний розвиток зубів, повільний ріст волосся, нігтів. Зверталися до лікарів, які діагностували іхтіоз, призначали креми, мазі, вітаміни, втирання у волосисту частину голови соків часнику, цибулі, настоянки червоного стручкового перцю, різні подразнювальні розчини. Лікування не було ефективним. Батьків запевняли в тому, що дитина переросте і одужає. Хвору проконсульто-

вано на 19-му році життя. Під час огляду шкіра суха, матова, в окремих ділянках помітне дрібне висівковидне лущення. Шкіра на обличчі гіперпігментована, на кінцівках бліда. На долонях і стопах виражений кератоз, немає потовиділення. Пушкового волосся немає, на волосистій частині голови (рис. 1) помітне рідке пухкоподібне волосся, яке не мінялося, зі слів матері, від народження. Вій немає. Кон'юнктиви незначно зволожені, гіперемовані, спостерігається фотофобія. Пацієнтка вказує на скупість сльозовиділення, навіть під час плачу їх небагато. Зуби різної величини та форми, рідкі, гіподонтія (рис. 2). Дистальні фаланги (рис. 3) кистей рук деформовані, синдактилія, нігтьові пластинки випуклі, стоншені. Молочні залози недорозвинені, порушення менструально-оваріального циклу. Хвора невисокого зросту (152 см). Під час огляду ендокринолог виявив дифузний нетоксичний зоб, гінеколог — інфантильність матки і її придатків, офтальмолог — кон'юнктивіт і фотофобію.

Загальний аналіз крові: Нb — 118 г/л, к. п. — 0,9, ер. —  $2,5 \times 10^{12}$ /л, л. —  $8,1 \times 10^9$ /л, б. — 0 %, е. — 2 %, п. — 8 %, сег. — 53 %, лімф. — 34 %, м. — 3 %, ШОЕ — 25 мм/год. Загальний аналіз сечі без патологічних змін. Креатинін, сечовина, загальний холестерин, білірубін, тимолова проба, АЛТ, АСТ без відхилень від норми. С-реактивний білок ++, РФ від'ємний, глюкоза крові 5,4 ммоль/л. Рентгенограма органів грудної клітки в межах

вікової норми, немає мечоподібного відростка. УЗД органів черевної порожнини: ознаки гепатозу, спленомегалія. ЕКГ — патологічних змін не виявлено. Діагноз: ектодермальна дисплазія, ангідротична форма, часткова синдактилія пальців кистей рук.

*Хворий Х.*, 1980 року народження, рідний брат попередньої пацієнтки, середнього зросту (163 см). Загальний стан задовільний, волосся на голові та бороді (рис. 4) рідке, тонке, пушкове, не росте. Хворий до послуг перукаря не звертається. Зуби рідкі, різної величини і форми, окремих немає. Слизові оболонки сухі, тріщини в кутиках рота, кон'юктива дещо зволожена, гіперемована, кількість сліз різко обмежена на вітрі та під час зміни температури, фотобоязнь. Пальці рук (рис. 5) короткі, вказівні не досягають першої фаланги середніх пальців, мізинці — першого міжфалангового з'єднання підмізинних пальців (симптом Дюбуа), міжпальцеві перетинки неоднакові. Нігтьові пластинки з ознаками дистрофії. Шкіра суха, долоні і стопи жовтого кольору, явища кератодермії. Хворий до лікарів не звертався, від обстеження відмовився.

*Хворий Ч.*, 1985 року народження, в дитинстві часто хворів на застуду, неодноразово переніс пневмонію, некомфортно почувається при високій температурі повітря. Внаслідок перегрівання підвищується температура тіла до 39–40°C. Загальний стан задовільний. Хворий середнього зросту, статура без особливостей. Характерний лицьовий череп: виражені лобні бугри, низько посаджені очі, підборіддя видовжене і помітно випинається вперед. Ніс сидлоподібний, шкіра бліда, суха, зморшкувата, немає пушкового волосся. Повіки гіперемовані, складчасті (симптом Морган). Слизові оболонки очей і ротової порожнини сухі, гіперемовані. Фотобоязнь і виражений ексфоліативний хейліт, радіарні тріщини губ. Зуби різної величини, без діастем, мають вигляд монолітної пластини, з ледь помітними поверхневими міжзубними заглибленнями. Брови і виї рідкі, різної довжини. На долонях і стопах виражений кератоз, тріщини. Шкіра в підколінних і ліктювих згинах ліхеніфікована, розчухи вкриті коричневими кірками. Загальний аналіз крові, сечі, біохімічні показники без змін. Під час УЗД виявлено ознаки хронічного холециститу, реакція Вассермана негативна. На рентгенограмі грудної клітки патології не виявлено, хворого проконсультовано. Діагностовано ектодермальну дисплазію, ангідротичну форму, атопічний дерматит.

Усіх пацієнтів проконсультував генетик, який підтвердив діагноз ектодермальної дисплазії Кріста—Сіменса—Турена. У двох хворих отрима-



Рис. 4. Ектодермальна дисплазія. Рідке ніжне волосся на голові та бороді



Рис. 5. Ектодермальна дисплазія. Деформація пальців

но біоптат шкіри плеча. Під час патогістологічного дослідження виявлено стоншений епідерміс, епідермальні сосочки згладжені. Колагенові та еластичні волокна, кровоносні судини незмінні. Сполучно-тканинні клітинні елементи без особливих змін. Потових залоз і проток немає або ж виявляються лише їхні рудименти. Спостерігається гіпоплазія сальних залоз і волосяних фолікулів.

Хворим призначено симптоматичну терапію: вітаміни А, Е, групи В, жирні зволожувальні креми постійно. Рекомендовано уникати перегрівання, сонячних променів, носити сонцезахисні окуляри. При гіпертермії призначали протилихоманкові засоби. Двом хворим на МСЕК встановлено III групу інвалідності.

Повідомлення мають клінічний інтерес для дерматологів, педіатрів і генетиків.

**Список літератури**

1. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева.— М.: Медицина, 1999.— Т. 2.— 878 с.
2. Самцов В.И. Руководство по кожным и венерическим болезням.— Л.: Медицина, 1990.— 240 с.
3. Смердина Ю.Г., Смердина Л.Н. Генезис и клиника эктодермальной дисплазии ангидротической (синдром Криста—Сименса—Турена) // Успехи современного естествознания.— 2008.— № 5.— С. 138—139.
4. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи.— Ростов на Дону, 1990.— 478 с.
5. Christianson A.L., Fourie S. Family with B hidrotic ectodermal dysplasia: a previously unrecognised syndrome? // Am. J. Med. Genet.— 1996.— Vol. 63.— P. 549—553.
6. Pinheiro M., Ideriha M.T., Chautard-Freire-Maia E.A. et al. Christ—Siemens—Touraine syndrome: Investigation on two large Brazilian kindreds with a new estimate of the manifestation rate among carriers // Hum. Genet.— 1981.— Vol. 57.— P. 428—431.
7. Zonana J. et al. Prenatal diagnosis of K hypohidrotic ectodermal dysplasia by linkage analysis // Am. J. Med. Genet.— 1990.— Vol. 35.— P. 132—135.

В.Е. Ткач<sup>1</sup>, А.П. Мотуляк<sup>1</sup>, Л.И. Геник<sup>2</sup>, А.Н. Павличко<sup>2</sup>, О.Ю. Зелинская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Коломыйский районный дерматовенерологический диспансер

**Случаи эктодермальной дисплазии**

Статья посвящена исследованию этиопатогенеза и клинической симптоматики редкого заболевания — эктодермальной дисплазии. Описаны клинические варианты собственных наблюдений трех случаев эктодермальной дисплазии, приведена гистологическая картина.

**Ключевые слова:** эктодермальная дисплазия, клинические разновидности, диагностика, лечение.

V.E. Tkach<sup>1</sup>, A.P. Motulyak<sup>1</sup>, L.I. Genyk<sup>2</sup>, A.M. Pavlychko<sup>2</sup>, O.Yu. Zelinska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University

<sup>2</sup>Kolomyja District Dermato-Venerological Clinic

**Cases of ectodermal dysplasia**

The article is devoted to the investigation of etiopathogenesis and clinical symptoms of a rare disease — ectodermal dysplasia. Clinical types of our own observation of three cases of ectodermal dysplasia are described, their histological picture is presented.

**Key words:** ectodermal dysplasia, clinical varieties, diagnostics, treatment.

**Дані про авторів:**

**Ткач Василь Євтихійович**, к. мед. н., заслужений лікар України, доцент кафедри дерматовенерології Івано-Франківського національного медичного університету

76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел.: (03422) 2-32-27, (03422) 2-42-03

**Мотуляк Андрій Памфілович**, д. мед. н., проф. кафедри гістології і ембріології Івано-Франківського національного медичного університету

**Геник Леся Ігорівна**, зав. відділу Коломийського районного дерматовенерологічного диспансеру

**Павличко Антоніна Миколаївна**, зав. поліклінікою Коломийського районного дерматовенерологічного диспансеру

**Зелінська Оксана Юріївна**, лікар-дерматолог медичного центру «Арс»

И.В. Кулешов, В.Н. Лин, Н.Н. Цабак, А.М. Кириуцов  
КУ «Криворожский городской кожно-венерологический диспансер»

## Дерматологические аспекты ВИЧ-инфекции (собственные наблюдения)

Приведены клинические наблюдения за больными с различными дерматозами, в том числе инфекционными (герпетическая инфекция, рубромикоз, кандидоз), у которых выявлена ВИЧ-инфекция. Сделан вывод о необходимости тестирования на ВИЧ такой категории больных по клиническим показаниям.

### Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, симптомокомплекс, дерматологические аспекты.

Особое место среди клинических проявлений ВИЧ-инфекции занимают поражения кожи и слизистых оболочек. На ее ранние стадии приходится примерно 2,5 дерматологических симптомов, на поздние — 3,7. Отсюда понятна важная роль дерматологического симптомокомплекса в своевременном распознавании ВИЧ-инфекции [7].

Спектр поражения кожи при ВИЧ-инфекции чрезвычайно широк.

Условно можно выделить три основные группы дерматозов: инфекционные, неинфекционные, неопластические [2].

**Микозы** — наиболее частая инфекция кожи, встречающаяся у ВИЧ-инфицированных (21—64) % случаев) [3].

**Кандидоз** — распространенная грибковая инфекция среди ВИЧ-инфицированных. В 80—90 % случаев он обусловлен *Candida albicans* [5]. Одной из особенностей кандидоза у ВИЧ-инфицированных является поражение крупных складок [2].

Приводим наши наблюдения.

*Больная Е., 1969 года рождения*, не работает, страдает наркоманией. Принята в КВД 04.04.2011. В январе 2011 года появились высыпания в области подмышечных и паховых складок. Самостоятельно применяла различные мази без эффекта. Антибиотики, кортикостероиды и цитостатики не использовала.

Локальный статус от 04.04.2011: в подмышечных (рис. 1) и пахово-бедренных складках эрозивные очаги медно-красного цвета с резкими

границами и умеренной влажностью; по периферии очагов бордюр из белесоватого отслаивающегося мацерированного эпидермиса; вокруг основных очагов мелкие (дочерние) очажки такого же характера.

При исследовании материала из очагов обнаруживается большое количество дрожжеподобных клеток. В посевах — рост *C. albicans*. Реакция Вассермана отрицательная, анализы крови, мочи в пределах нормы, глюкоза крови — 4,4 ммоль/л.

*Диагноз:* кандидоз крупных складок.

У больной Е. выявлена ВИЧ-инфекция.

У ВИЧ-инфицированных довольно часто встречается рубромикоз. Это заболевание может протекать с необычными клиническими вариантами: по типу многоморфной экссудативной эритемы, себорейного дерматита и др.

Обнаружена способность вирионов ВИЧ адсорбироваться на поверхности *T. rubrum*, что способствует сохранению, колонизации, циркуляции вируса.

*T. rubrum* обладает способностью усиливать синтез вирусоспецифических структур [8].

*Больная С., 1969 года рождения*, не работает, обратилась в КВД 18.10.2011. В середине сентября 2011 года на левой щеке появился очаг шелушения. Самостоятельно без эффекта применяла различные мази. Кортикостероиды, цитостатики, антибиотики не получала. Очаг стал увеличиваться в размере.

Локальный статус от 18.10.2011: на левой щеке с переходом на левую височную область очаг гиперемии, инфильтрации размером 8,0 × 6,0 см



Рис. 1. Кандидоз. ВИЧ-инфицированная



Рис. 2. Рубромикоз. ВИЧ-инфицированная



Рис. 3. Герпетическая язва анальной области. ВИЧ-инфицированный

с фестончатыми валикообразными краями (рис. 2).

В материале из очага обнаружен мицелий гриба. В посеве — рост *T. rubrum*. Общие анализы крови, мочи без особенностей, глюкоза крови — 4,8 ммоль/л, реакция Вассермана отрицательная.

*Диагноз:* рубромикоз.

У пациентки С. выявлена ВИЧ-инфекция.

Одним из маркеров ВИЧ-инфекции являются герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, особенно хронические, тяжело протекающие, с образованием язв. Герпетические высыпания у ВИЧ-инфицированных могут возникать на любом участке кожи, но чаще на губах, половых органах, в перианальной области, особенно у гомосексуалистов.

Высыпания быстро трансформируются в крупные, болезненные, длительно не заживающие язвы.

Наличие подобных язв у гомосексуалистов требует исключения ВИЧ-инфекции [7].

Незаживающие язвы в перианальной области у гомосексуалистов следует рассматривать как герпетические, даже при отрицательных результатах изучения отпечатков на наличие акантолитических клеток (клетки Тцанка), гистологической структуры и вирусологических исследований, если не доказана их иная природа [5].

*Больной Р., 1952 года рождения, гомосексуалист. Принят в КВД 24.05.2011. В феврале 2011 года у больного в анальной области появилась болезненная язва. Занимался самолечением без эффекта.*

Локальный статус от 24.05.2011: в анальной области язва овальной формы размером 3,5 × 2,0 см и глубиной 0,5 см с округлыми кольцевидными четкими краями с зернистым дном, болезненна (рис. 3).

Реакция Вассермана, РИФ-abc и РИФ-200 — отрицательные. При многократных исследованиях бледная трепонема не обнаружена. Клетки Тцанка, лейшмании не обнаружены. Больной Р. консультирован онкологом и фтизиатром. Данных о онкопатологии и туберкулезе нет.

*Диагноз:* герпетическая язва анальной области.

У больного Р. выявлена ВИЧ-инфекция.

К разнообразной группе неинфекционных дерматозов, развивающихся на фоне ВИЧ-инфекции, относится псориаз.

Большое значение в развитии неинфекционных дерматозов у ВИЧ-инфицированных, в том числе псориаза, придают (наряду с иммуносупрессией) дискордантности иммунных реакций в коже вследствие прямого поражения ВИЧ основных иммунокомпетентных кле-

ток кожи: Т-лимфоцитов, макрофагов, клеток Лангерганса, а также клеток эндотелия капилляров [2].

Первичное проявление или внезапное обострение уже существующего псориаза отмечается у 1–2 % ВИЧ-инфицированных [4, 6].

Выраженный псориаз может быть первым симптомом ВИЧ-инфекции. Заболевание протекает тяжело, с развитием генерализованных пустулезных и эритродермических форм, часто начинается с поражения ладоней, волосистой части головы.

Нередко отмечаются инвертированные формы псориаза с выраженными изменениями в области крупных складок [2, 4, 6].

*Больной Г., 1981 года рождения, не работает.* Обратился в КВД 15.05.2012. С 2005 года страдает псориазом. Заболевание обострилось в марте 2012 года.

Локальный статус от 15.05.2012: процесс на коже носит распространенный характер. На волосистой части головы, груди, спине, подмышечных, пахово-мошоночных складках, мошонке, половом члене, ладонях, подошвах, ягодицах, бедрах (рис. 4) обнаружены бляшки медно-красного цвета, покрытые серовато-желтыми рыхлыми чешуйко-корками. На животе, спине, ягодицах папулезные элементы медно-красного цвета с серебристыми чешуйками. Гиперемия не выходит за границы шелушения. Положительные феномены псориаза.

Анализ крови, мочи без особенностей. Глюкоза крови 5,2 ммоль/л, реакция Вассермана отрицательная.

*Диагноз:* псориаз (экссудативный) распространенный, стационарная стадия.

У больного Г. выявлена ВИЧ-инфекция.

У ВИЧ-инфицированных часто встречаются сосудистые поражения кожи. Клинические проявления варьируют от многочисленных телеангиэктазий до геморрагического васкулита и тромбоцитопенической пурпуры [2].

Телеангиэктазии обычно локализуются на груди, реже на ушных раковинах, ладонях и стопах [7].

*Больной П., 1953 года рождения, монтажник.* Принят в КВД 29.06.2012. В конце мая 2012 года заметил появление пятнистых элементов на ладонях и подошвах.

Локальный статус от 29.06.2012: на ладонях (рис. 5) и стопах многочисленные телеангиэктазии. Субъективных ощущений нет. Анализ крови, мочи в пределах нормы. Реакция Вассермана отрицательная.

У больного П. выявлена ВИЧ-инфекция.

Мы наблюдаем больного акроцианозом, у которого была выявлена ВИЧ-инфекция.



Рис. 4. Псориаз. ВИЧ-инфицированный



Рис. 5. Телеангиэктазии. ВИЧ-инфицированный



Рис. 6. Акроцианоз. ВИЧ-инфицированный

Акроціаноз относять к ангионеврозам. Одним из факторов, способствующим его появлению, являются различные инфекции [9].

*Больной Р., 1972 года рождения*, слесарь, принят в КВД 24.11.2011. В начале октября 2011 года заметил появление синюшной окраски кожи ногтевых фаланг нижних конечностей.

Локальный статус от 24.11.11: кожа ногтевых фаланг нижних конечностей синюшно-красного цвета с небольшой припухлостью. Пораженные участки не резко ограничены от здоровых. На ощупь холодные и влажные. При пальпации

незначительная болезненность. На тыльной поверхности стоп единичные очаги гемосидероза (рис. 6).

Субъективно: чувство зябкости, парестезии. Анализы крови, мочи без особенностей. Реакция Вассермана отрицательная.

*Диагноз:* акроціаноз.

У больного Р. выявлена ВИЧ-инфекция.

Описанные случаи, на наш взгляд, представляют клинический интерес и позволяют сделать вывод о необходимости тестирования на ВИЧ по клиническим показаниям этой категории больных.

### Список литературы

1. Ашмарин Ю.Я. СПИД: дерматологические аспекты, проблемы // Вестн. дерматол. и венерол.— 1988.— № 5.— 36 с.
2. ВИЧ-инфекция в дерматовенерологической практике.— К.: ЦМК МЗ Украины, 1993.— С. 5—18.
3. Гаджиев М.Н., Кравченко А.В., Потекаев Н.Н., Груздев Б.М. Дерматомикозы на фоне ВИЧ-инфекции // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 2.— С. 17—20.
4. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипника и В.Н. Мордовцева.— М.: Медицина, 1999.— Т. 2.— 760 с.
5. Кожные и венерические болезни: справочник / Под ред. О.Л. Иванова.— М.: Медицина, 1997.— 206 с.
6. Коляденко В.Г., Чернишов Т.В. Интеграція даних щодо ВІЛ/СНІДу та асоційованих захворювань у програму викладання дерматовенерології для студентів медичних вищих навчальних закладів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 1 (20).— С. 97—99.
7. Потекаев Н.С. Поражения кожи при инфекции ВИЧ // Вестн. дерматол. и венерол.— 1991.— № 7— С. 59—66.
8. Рукавишникова В.М., Кубанова А.А. Дерматологическая, преимущественно инфекционная патология, сопутствующая СПИДу. Обзор литературы // Мед. реферат. журнал.— 1990.— № 2.— С. 3—6.
9. Шапошников О.К., Деменкова Н.В. Сосудистые поражения кожи.— М.: Медицина, Ленинградское отделение, 1974.— С. 23—24.

І.В. Кулешов, В.М. Лін, М.М. Цабак, О.М. Кіріуцов

## Дерматологічні аспекти ВІЛ-інфекції (власні спостереження)

*КЗ «Криворізький міський шкірно-венерологічний диспансер»*

Наведено клінічні спостереження за хворими з різними дерматозами, зокрема інфекційними (герпетична інфекція, рубромікоз, кандидоз), у яких виявлено ВІЛ-інфекцію. Зроблено висновок щодо необхідності тестування на ВІЛ такої категорії хворих за клінічними показаннями.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, симптомокомплекс, дерматологічні аспекти.

I.V. Kuleshov, V.N. Lin, N.N. Tsabak, A.M. Kiriutsov

*ME «Kryviy Rih City Dermatovenerologic Dispensary»*

## Dermatological aspects of HIV infection (personal clinical observation)

Clinical monitoring of patients with various dermatoses, including infectious ones (herpes infection, rubromikoz and candidiasis), who eventually tested positive for HIV, has been presented. The conclusion about the need for HIV testing of this group of patients based on clinical indications has been drawn.

**Key words:** HIV infection, syndrome, dermatologic aspects.

### Дані про авторів:

**Кулешов Іван Васильович**, гол. лікар КЗ «Криворізький міський шкірно-венерологічний диспансер»

**Лін Володимир Миколайович**, дерматовенеролог КЗ «Криворізький міський шкірно-венерологічний диспансер»

**Цабак Микола Миколайович**, дерматовенеролог КЗ «Криворізький міський шкірно-венерологічний диспансер»

**Кіріуцов Олександр Михайлович**, дерматовенеролог КЗ «Криворізький міський шкірно-венерологічний диспансер»  
50071, м. Кривий Ріг, вул. Мелешкіна, 25. E-mail: kamim1@mail.ru

А.Д. Дюдюн<sup>1</sup>, Е.А. Салий<sup>1</sup>, Н.Н. Полион<sup>2</sup>, В.В. Горбунцов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара

## Новые возможности местного лечения пациентов с онихомикозом

**Цель работы** — оценка эффективности препарата «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» в монотерапии и в сочетании с системными антимикотиками у больных онихомикозом.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 76 больных онихомикозом. Возраст пациентов от 18 до 65 лет. Все больные прошли клинико-лабораторные исследования. Терапию проводили местным антимикотическим средством — противогрибковым гелем «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner». Длительность применения препарата — от 4 до 12 нед. Побочные эффекты и токсико-аллергические реакции у пациентов не наблюдались.

**Результаты и обсуждение.** При применении препарата «Нейлэксперт / Nailexper by Wartner» как монотерапевтического средства у 42 пациентов с поверхностным онихомикозом установлено клиническое и микробиологическое выздоровление у 34 (80,96 %) больных. Комплексное лечение 34 пациентов с онихомикозом (препарат «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» и тербикафил перорально) привело к полному клинико-микробиологическому выздоровлению в 33 (97,06 %) человек.

**Выводы.** Результаты исследования показали высокую противогрибковую эффективность «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» в лечении больных онихомикозом. Как монотерапевтическое средство препарат следует применять при поверхностных формах онихомикоза, а в комплексной терапии — для пациентов с подногтевым гиперкератозом и множественным поражением ногтевых пластинок.

### Ключевые слова

Онихомикоз, местное лечение, комбинированный препарат «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner».

Актуальность проблемы онихомикозов обусловлена высоким уровнем заболеваемости и тенденциями к ее постоянному росту. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, эта патология встречается у 25 % населения, средняя продолжительность заболевания сегодня составляет (при наличии десятков эффективных антимикотиков) 20 лет, у больных среднего возраста — около 10 лет.

Причины роста заболеваемости онихомикозом сложны и не до конца понятны. Причины различные — как экологического, так и социального характера. Среди индивидуальных факторов следует указать состояние сосудистой, иммунной и эндокринной систем, а также сопутствующие патологические состояния. Риск развития онихомикоза увеличивается с возрастом. Так, поражение ногтевых пластин дерматомицетами редко встречается у детей и широко распространено у лиц зрелого возраста, достигая 50 % у пациентов старше 70 лет. У мужчин они-

хомикоз диагностируется в 1,3 раза чаще, чем у женщин. Повышают риск развития онихомикоза сосудистые заболевания (особенно при поражении сосудов нижних конечностей), ожирение, плоскостопие и деформации костного аппарата стоп. Довольно часто грибковое поражение ногтевых пластин развивается у пациентов с сахарным диабетом, что связано с повышением содержания глюкозы в тканях, сосудистыми изменениями и развитием диабетической ангиопатии, приводящей к нарушению трофики тканей и снижению защитных сил макроорганизма [4, 5, 12].

Часто пациенты и даже некоторые врачи воспринимают онихомикоз исключительно как эстетическую проблему. Однако онихомикоз является серьезным заболеванием, которое протекает длительно и при иммунодефиците, декомпенсации эндокринных заболеваний и других состояниях может привести к распространению микотического процесса на другие органы и сис-

темы. Особого внимания требуют пациенты с онихомикозом, развивающимся на фоне таких заболеваний, как диабетическая стопа, хроническое рожистое воспаление конечностей, лимфостаз, элевантiaz. Во всех случаях лечение при онихомикозе является необходимым и должно проводиться своевременно и в полном объеме.

У больных онихомикозом поражаются ногтевые пластины, прилегающая к ним кожа, которые служат источником сенсибилизации организма к возбудителям микоза и продуктам их жизнедеятельности. Степень грибковой сенсибилизации макроорганизма существенно влияет на развитие и течение микотической инфекции, обеспечивая мозаичность и разнообразие клинических проявлений.

Возбудителями онихомикоза чаще являются дерматомицеты, на первом месте среди них стоит *Trichophyton rubrum*, затем *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, а также *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*, *Trichophyton verrucosum*; дрожжеподобные и плесневые грибы. Плесневые грибы чаще представлены *Scopulariopsis brevicaulis* и разными видами *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scitalidium* и другими. Значение плесневых грибов в развитии онихомикоза доказано совсем недавно и больше не вызывает сомнений [1–3, 5].

Для каждого вида гриба характерен свой путь проникновения в ноготь, который в дальнейшем определяет ход развития патологического процесса. Так, *Trichophyton rubrum* обычно попадает в ногтевое ложе, предварительно инфицируя кожу проксимального валика и кутикулу ногтя. Повреждение матрицы приводит к изменениям ногтевой пластины, проявляющимся в появлении неровностей, бороздок и трещин. Изменения в матрице при любом типе онихомикоза могут привести к дистрофии ногтя, разрушению и утрате ногтевой пластины. Однако проксимальная форма онихомикоза встречается редко. Тотальная дистрофическая форма онихомикоза чаще развивается при дистальном типе поражения ногтя. При тотально-дистрофической форме повреждается не только ногтевая пластина, но и ногтевое ложе, матрица ногтя. Развитие выраженного подногтевого кератоза приводит к отслоению ногтевых пластин от ногтевого ложа. Иногда наблюдается распад ногтевой пластины. Новая пластина растет плохо, что указывает на поражение матрицы. Эта форма онихомикоза чаще наблюдается при длительном течении патологического процесса, вызванного *Trichophy-*

*ton rubrum*, а также при хроническом гранулематозном кандидозе [2, 10, 11].

Очевидной является необходимость углубленного изучения и анализа причин возникновения и развития грибкового поражения ногтевых пластин, а также разработки эффективных методов лечения. Своевременная правильная диагностика и адекватная полноценная терапия могут реально способствовать снижению заболеваемости онихомикозом. Полная элиминация возбудителей грибковой инфекции из очага поражения является главной лечебной задачей врача.

Лечение пациентов с онихомикозом до появления системных антимикотических препаратов было чрезмерно сложным и малоэффективным. Внедрение в дерматологическую практику системных антимикотиков третьего поколения способствовало реальной возможности помочь пациентам, страдающим онихомикозом, лечение стало более доступным и эффективным.

Однако применение системной терапии в полном объеме не всегда возможно. Чаще это связано с разной степенью токсичности препаратов и побочными действиями. Данные литературы убедительно свидетельствуют о преимуществах новых препаратов и их безопасности для пациентов. Однако существующие методики применения антимикотических препаратов и их сравнительная характеристика по эффективности и безопасности не всегда однозначна [6–9]. Курс терапии больных онихомикозом с включением системных антимикотиков достаточно длительный и часто зависит от возраста, общего состояния пациента, топографии поражения ногтевых пластин и других факторов. Метаболизм антимикотиков системного действия происходит преимущественно в печени, что оказывает определенное влияние на состояние гепатоцитохромной системы человека. Это может проявляться гепатотоксическим действием, что необходимо учитывать при планировании комплексной терапии больных онихомикозом.

Поэтому все попытки усовершенствования методов лечения пациентов с онихомикозом должны быть направлены на сокращение сроков лечения и предупреждение побочных эффектов.

При местном применении антимикотический препарат не поступает в системный кровоток, поэтому такое лечение более безопасно.

Недостатком местной терапии является то, что при нанесении препарата на поверхность ногтевой пластины он не всегда достигает возбудителя грибковой инфекции, находящегося в ногтевом ложе и матрице. Если в патологический процесс втянута матрица, лечение

местными средствами будет мало- или неэффективным.

Комбинированная терапия при онихомикозе предполагает сочетание местного лечения с применением системных антимикотиков. Комбинированную терапию больным следует назначать при поражении многих ногтевых пластин и выраженном гиперкератозе. Очень часто местное лечение сочетают с системным, чтобы сократить дозу системного препарата и сроки его применения, тем самым снижая и риск развития побочных эффектов.

Местную противогрибковую монотерапию можно назначать при поверхностных формах онихомикоза.

До недавнего времени для местного лечения пациентов с онихомикозом использовали две основные группы препаратов: местные антибиотики-антимикотики и местные антисептики, обладающие противогрибковым действием.

Комбинированные многокомпонентные препараты объединяют в себе антимикотик или антисептик и другие вещества, как правило, противовоспалительного или отшелушивающего действия.

Главное преимущество параллельной или последовательной комбинированной терапии состоит в снижении вероятности развития рецидивов. Так, при назначении местного антимикотического препарата на срок до полного отрастания здоровой ногтевой пластинки удается покрыть период, когда концентрация системного антимикотика ниже микостатической, а в ногтевой пластине еще сохраняются элементы гриба. В полной мере преимущества последовательной комбинированной терапии демонстрируют случаи лечения больных онихомикозом с множественным поражением ногтевых пластин, включая те, что медленно растут.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть необходимость дифференцированного подхода к терапии пациентов с онихомикозом. Каждый из современных методов лечения больных онихомикозом имеет свои преимущества, что следует учитывать при планировании и проведении терапии для этой категории пациентов.

Недавно в нашем арсенале появился представитель новой группы местных антимикотических средств — противогрибковый гель «Нейлэксперт/Nailexper<sup>т</sup> by Wartner» (Omega Pharma, Ирландия), нарушающий жизнедеятельность гриба, действуя не химическим, а преимущественно физическим путем. Такой механизм действия выглядит перспективным с точки зрения как возможности избежать развития резистентности грибка, так и повышения безопасности и переносимости

терапии, что в свою очередь позволяет повысить комплаенс пациентов к терапии.

Цель работы — оценить эффективность препарата «Нейлэксперт/Nailexper<sup>т</sup> by Wartner» в монотерапии и в комбинации с системными антимикотиками у больных онихомикозом.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 76 больных онихомикозом (50 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет с давностью заболевания от 1 мес до 2 лет. Каждому пациенту проводили клинико-лабораторные исследования, которые включали сбор демографических данных (возраст, пол), анамнеза (длительность заболевания, предыдущее лечение, сопутствующие заболевания), предварительные клинические обследования (АД, ЧСС, объективный осмотр очага поражения, регистрация субъективных жалоб), микроскопическое исследование соскоба с пораженного участка ногтевой пластины, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

Гель «Нейлэксперт/Nailexper<sup>т</sup> by Wartner» наносили на чистые ногтевые пластины и прилегающую кожу. Длительность применения препарата зависела от роста ногтевой пластины и составляла от 4 до 12 нед. «Нейлэксперт/Nailexper<sup>т</sup> by Wartner» выпускается в форме водостойкого геля (без цвета и запаха) с губчатым аппликатором (400 нанесений). В состав препарата входят циклометикон, диметиконол, D-пантенол, натрия дигидроксидетил фосфат, натрия бикарбонат, пероксид водорода, CI 77 820 (серебро), молочная кислота, глицерин, денатурированный этиловый спирт, вода.

При нанесении средства на пораженную поверхность образуется тонкая пленка из силиконового масла, закрывающая микроотверстия в хитиновой оболочке гриба. Так как указанные отверстия служат для выделения грибом ферментов, расщепляющих кератин ногтя, а также всасывания питательных веществ и кислорода, их блокирование приводит к нарушению жизнедеятельности и прекращению роста гриба. В то же время декспантенол способствует ускорению роста здорового ногтя. Таким образом, со временем пораженная часть ногтя срезается вместе с грибом. Обладая чисто физическим механизмом действия, препарат не вызывает резистентности, может применяться при онихомикозе, вызванном любыми видами грибов, не является гепатотоксичным и при необходимости может комбинироваться с любыми другими антимикотическими средствами.

Следует отметить, что при нанесении препарата «Нейлэксперт/Nailexper<sup>т</sup> by Wartner» не-

проницаемая пленка образуется также на поверхности ногтя, создавая преграду для проникновения патогенных микроорганизмов извне, что позволяет использовать препарат не только для лечения, но и для профилактики онихомикоза.

Пациентам с подногтевым гиперкератозом назначали кератолитики два раза в неделю, а в качестве системного этиотропного препарата — тербинафин в стандартных дозированиях.

Все пациенты лечение переносили в целом удовлетворительно. Побочные эффекты и токсико-аллергические реакции не отмечены.

Через две недели лечения и по окончании курса терапии проводили противогрибковую обработку белья и обуви пациентов для исключения повторной контаминации грибковой инфекции.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинических проявлений заболевания и данных микологического обследования.

Критерием выздоровления больных онихомикозом служило исчезновение клинических проявлений заболевания, полное восстановление ногтевых пластин и отрицательные данные микологического обследования. Комплексное обследование пациентов проводили сразу после окончания лечения, а также через 2 и 4 мес. Диспансерное наблюдение за пациентами проводили один раз в три месяца на протяжении одного года.

## Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторное обследование позволило установить у 52 (68,42 %) пациентов поверхностную и у 24 (31,58 %) пациентов дистально-латеральную формы онихомикоза.

При поверхностной форме онихомикоза наблюдались полосы и белые пятна на поверхности ногтевых пластинок, часть ногтевых пластинок имела желтый цвет.

При проксимальном поражении ногтевых пластин отмечались белые или желтые пятна, которые распространялись в дистальном направлении центрально или латерально.

Дистально-латеральный онихомикоз проявлялся изменением прозрачности ногтевых пластинок и их окраски. У больных дистально-латеральным онихомикозом отмечалось истончение и трещины латеральных частей ногтевых пластин, а также их отделение от ногтевого ложа.

Более половины больных страдали онихомикозом от 1 года до 2 лет. Чаще наблюдалось поражение ногтевых пластин пальцев стоп. Поражение ногтевых пластин пальцев стоп и кистей сочеталось в 4 (5,26 %) случаях, а ногтевых пластинок и кожи — у 10 (13,16 %) пациентов.

Нанесение геля «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» на пораженные ногтевые пластины

уже на 12—14-й день привело к улучшению их структуры, уменьшению ломкости и ускорению роста. Цвет ногтевых пластин изменился до более физиологического.

При оценке эффективности применения препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» в качестве монотерапии у 42 пациентов с поверхностным онихомикозом установлено клиническое и микробиологическое выздоровление у 34 (80,96 %) наблюдаемых пациентов.

Комплексное лечение 34 пациентов с онихомикозом, которое включало применение препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» и тербинафина перорально, позволило достичь полного клинико-микробиологического выздоровления у 33 (97,06 %) пациентов.

Анализ биохимических показателей крови наблюдаемых пациентов до и после лечения свидетельствует о том, что «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» не оказывает негативного действия на функциональные показатели печени (АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина и мочевины) и азотовыделительную функцию почек.

Анализ полученных результатов исследования позволяет отметить хорошую переносимость применяемых методов терапии и высокую этиологическую эффективность лечения у пациентов с онихомикозом.

## Выводы

1. Результаты исследования показывают, что «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» обладает выраженным антимикотическим эффектом, что при онихомикозе позволяет широко применять этот препарат как в комплексной (с системными средствами) терапии, так и в монотерапии.

2. «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» может быть рекомендован в качестве монотерапии при поверхностных формах онихомикоза.

3. Пациентам с подногтевым гиперкератозом и множественным поражением ногтевых пластинок рекомендована комплексная терапия — «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» в сочетании с системными антимикотиками.

4. «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» является средством выбора для лечения пациентов с любыми формами онихомикоза в случае противопоказаний к системной антимикотической терапии.

5. Учитывая способность к формированию на поверхности ногтя пленки, непроницаемой для грибов, возможно применение препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» как средства профилактики онихомикоза у лиц из группы риска по поражению микотической инфекцией.

## Список литературы

1. Бойко С.Ю. Онихомикозы: эпидемиология, лечение, профилактика // Проблемы медицины.— 1999.— № 1–2.— С. 22–24.
2. Глухенький Б.Т., Заруцкая Н.П., Волосюк И.В. Дерматофиты— основные возбудители онихомикозов // Проблемы медицины.— 1999.— № 5.— С. 44–45.
3. Липницкий Ф.В., Антонов В.А. Современная таксономия возбудителей особоопасных микозов // Проблемы мед. микологии.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 21–23.
4. Руденко А.В., Коваль Э.З., Рыжко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы: диагностика, этиология, эпидемиология, лечение.— К.: ЧП ВМБ, 2007.— 302 с.
5. Рукавишников В.М., Суколин Г.И., Куклин В.Т. Лечение и профилактика микозов стоп.— Казань: Татполиграф, 1994.— 88 с.
6. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революции в терапии микозов // Успехи мед. микологии.— 2002.— № 1.— С. 111–112.
7. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей.— М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998.— 126 с.
8. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М.: Медицина для всех, 2003.— 200 с.
9. Gupta A.K., Scher P.K. Oral antifungal agents from onychomycosis // Lancet.— 1998.— N 351.— P. 541–542.
10. Hoog G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. 2nd ed.
11. Kolattukudy P.E. et al. Evidence for possible involvement of an elastolytic serine protease in aspergillosis // Infect. Immun.— 1993.— Vol. 61.— С. 2357–2368.
12. Scher R.K. Onychomycosis: therapeutic update // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 1999.— Vol. 12 (suppl. 2).— S. 134.

А.Д. Дюдюн<sup>1</sup>, О.О. Салій<sup>1</sup>, Н.М. Поліон<sup>2</sup>, В.В. Горбунцов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

<sup>2</sup>Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

## Нові можливості місцевого лікування пацієнтів з оніхомікозом

**Мета роботи** – оцінка ефективності препарату «Найлексперт/Nailexper by Wartner» у монотерапії та у поєднанні із системними антимікотиками у хворих на оніхомікоз.

**Матеріали та методи.** Під нашим наглядом перебувало 76 хворих на оніхомікоз. Вік пацієнтів від 18 до 65 років. Усі хворі пройшли клініко-лабораторні дослідження. Терапію проводили місцевим антимікотичним засобом – проти-грибковим гелем «Найлексперт/Nailexper by Wartner». Тривалість застосування препарату – від 4 до 12 тиж. Побічні ефекти і токсично-алергійні реакції у пацієнтів не спостерігалися.

**Результати та обговорення.** При застосуванні препарату «Найлексперт/Nailexper by Wartner» як монотерапевтичного засобу у 42 пацієнтів з поверхневим оніхомікозом встановлено клінічне і мікробіологічне одужання у 34 (80,96 %) хворих. Комплексне лікування 34 пацієнтів з оніхомікозом (препарат «Найлексперт/Nailexper by Wartner» і тербікафіл перорально) призвело до цілковитого клініко-мікробіологічного одужання у 33 (97,06 %) осіб.

**Висновки.** Результати дослідження показали високу антимікотичну ефективність «Найлексперту/Nailexper by Wartner» у лікуванні хворих на оніхомікоз. Як монотерапевтичний засіб препарат слід застосовувати при поверхневих формах оніхомікозу, а у комплексній терапії – для пацієнтів із піднігтьовим гіперкератозом і множинним ураженням нігтьових пластинок.

**Ключові слова:** оніхомікоз, місцеве лікування, комбінований препарат «Найлексперт/Nailexper by Wartner».

A.D. Dyudyun<sup>1</sup>, E.A. Saly<sup>1</sup>, N.N. Polion<sup>2</sup>, V.V. Gorbuntsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

<sup>2</sup>Dnipropetrovsk National University Oles Honchar

## New opportunities in local treatment of patients with onychomycosis

**Purpose** – evaluating the effectiveness of the drug «Nailexper by Wartner» in monotherapy and in combination with systemic antimycotines in patients with onychomycosis.

**Materials and methods.** We observed 76 patients with onychomycosis. The age of patients ranged from 18 to 65 years. All patients underwent clinical and laboratory studies. The treatment was conducted with topical antifungal preparation – antifungal gel «Nailexper by Wartner». The duration of using the drug was from 4 to 12 weeks. No side effects and toxic-allergic reactions in patients were observed.

**Results and discussion.** Using the drug «Nailexper by Wartner» as a monotherapy agent in 42 patients with superficial onychomycosis resulted in clinical and microbiological cure of 34 (80.96 %) patients. Combined treatment of 34 patients with onychomycosis (drug «Nailexper by Wartner» and terbikafil orally) resulted in complete clinical and microbiological cure of 33 (97.06 %) patients.

**Conclusions.** The results showed high fungicide efficacy of «Nailexper by Wartner» in the treatment of onychomycosis. As a monotherapy drug, it should be used in case of surface forms of onychomycosis, and as part of the complex treatment – for patients with subungual hyperkeratosis and multiple lesions of the nail plates.

**Key words:** onychomycosis, local treatment, combine preparation «Nailexper by Wartner». □

### Дані про авторів:

Дюдюн Анастолій Дмитрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України» м. Дніпропетровськ, вул. Байкальська, 21-а. Тел. (0562) 27-50-33

Салій Олена Олександрівна, клінічний ординатор кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»

Поліон Наталія Миколаївна, к. мед. н., доцент кафедри клінічно-лабораторної діагностики ДНУ імені Олеся Гончара

Горбунцов В'ячеслав В'ячеславович, д. мед. н., проф. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»

Л.Д. Калюжна<sup>1</sup>, М.В. Пацеля<sup>1</sup>,  
А.М. Бойчук<sup>2</sup>, О.Б. Миронюк<sup>2</sup>, Н.О. Іллічова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня

## Оцінка ефективності лікування препаратом «Цитеал» при інфекційних дерматозах та вугровій хворобі

Під нашим спостереженням перебували 40 хворих: з вугровою хворобою — 20 осіб; з інфекційною екземою — 12; з піодермією — 8. Мета дослідження — оцінити ефективність та безпечність препарату «Цитеал» при лікуванні вугрової хвороби та інфекційних дерматозів. До початку лікування всім хворим було проведено бактеріологічне дослідження уражених ділянок шкіри з метою визначення та ідентифікації збудника. «Цитеал» володіє протизапальними властивостями, виявляє бактерицидну дію щодо мікроорганізмів роду *Staphylococcus*. Терапевтичний ефект при використанні розчину «Цитеал» настає через 15 днів після його застосування. «Цитеал» можна застосовувати як рідке мило для очищення та промивання вогнищ ураження один—два рази на добу при вказаних вище нозологіях. Для хворих з вугровою хворобою використовувати в розведенні 1 : 10 для локальної обробки запальних елементів. «Цитеал» — ефективний антисептичний препарат з доброю переносимістю, що заслуговує на широке використання для лікування множинних неспецифічних шкірних захворювань.

### Ключові слова

Інфекційна екзема, піодермія, вугрова хвороба, лікування.

Інфекційні дерматози часто виявляють у повсякденній медичній практиці. За даними ВООЗ, вони становлять третину інфекційних дерматологічних захворювань, причому 30 % хворих тимчасово втрачають працездатність. Значна кількість цих інфекцій мають невідому етіологію, можуть бути як бактеріального, так і грибкового походження.

Інфекційні дерматози можуть виникати первинно і як ускладнення інших захворювань шкіри (корости, atopічного дерматиту, екземи, трофічних виразок, променеви і травматичних уражень). Інфікування відбувається внаслідок потрапляння на шкіру збудників захворювання із зовнішнього середовища або через активацію і проникнення резидентних мікроорганізмів, що є на шкірі та слизових оболонках.

Інфекційні дерматози виникають у разі порушення цілісності рогового шару епідермісу, що є природним бар'єром на шляху проникнення збудника в шкіру. Розвиток піодермій про-

вокують різноманітні чинники: переохолодження, перегрівання з посиленням потовиділенням і мацерацією, забруднення шкіри, мікротравми, агресивні хімічні агенти, хронічні інтоксикації, захворювання органів травлення, вогнища хронічної гнійничкової інфекції, імунний дисбаланс, ендокринні захворювання (цукровий діабет).

Виникнення і перебіг цих захворювань залежить від взаємовідносин мікроорганізму та інфікованого макроорганізму. Інфекційні дерматози вирізняються різноманітністю клінічних виявів, схильністю до рецидивів, хронізації і торпідного перебігу.

Вугрова хвороба (ВХ) — один з найпоширеніших дерматозів, що призводить до косметичних дефектів шкіри. В основі патогенезу ВХ лежать: гіпертрофія сальних залоз; гіперпродукція секрету сальних залоз; фолікулярний гіперкератоз; посилене розмноження *Propionibacterium acne* в анаеробних умовах з подальшим запален-

ням. Методи етіопатогенетичної терапії різноманітні і залежать від гостроти, тяжкості й форми патологічного процесу. Головними ланцюгами патогенезу вугрової висипки є андрогензалежна надлишкова продукція шкірного сала, що порушує процес зроговіння у фолікулі, множинна обструкція протоків сальних залоз, проліферація бактеріальної флори.

Лікування цих хвороб шкіри і дерматозів вторинного інфікування неможливе без застосування антисептичних препаратів. Саме тому вони не втрачають своєї важливості серед арсеналу медикаментозних засобів для дерматологічного застосування. З появою нового антисептичного препарату ми очікуємо на добрий терапевтичний ефект широкого спектра антибактеріальної та протигрибової дії.

Перспективним є антисептичний розчин широкого спектра дії «Цитеал». Це антисептичний розчин для зовнішнього застосування, що містить:

- хлоргексидин (катіонний антисептик класу бігуанідів);
- гексамідин (катіонний антисептик класу діамідинів);
- хлоркрезол (належить до класу галогенованих фенолів).

«Цитеал» є м'яким антисептиком бактеріостатичної, протигрибової і трихомонадоцидної дії. Препарат має протисвербіжну дію, не забарвлює і не подразнює шкіри та слизових оболонок, не спричинює фотосенсибілізації, не порушує кислотно-лужного балансу шкіри (рН = 5).

**Показання для застосування.** Антисептична обробка шкіри і слизових оболонок при бактеріальних і грибкових ураженнях (мікоз, екзема, акне, виразки, попрілість, бактеріальні дерматози, профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом), а також за схильності до розвитку суперінфекцій. Препарат призначений лише для зовнішнього застосування. Використовують як рідке мило нерозведеним або після розведення водою у співвідношенні 1:10. Після аплікації оброблену ділянку промивають великою кількістю води.

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпечність препарату «Цитеал» у пацієнтів з вугровою хворобою та інфекційними дерматозами.

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 40 хворих, які були на стаціонарному лікуванні у Київській міській клінічній шкірно-венерологічній лікарні. Критерії включення пацієнтів у дослідження: вугрова хвороба — 20 осіб; інфекційна екзема — 12; піодермія — 8. У 12 обстежених пацієнтів з інфек-

Таблиця 1. Збудники

Тип збудника	Вугрова хвороба	Інфекційна екзема	Піодермія
S. aureus	12	8	4
S. epidermidis	1	—	2
S. saprophyticus	—	1	1
S. haemolyticus	7	3	1

ційною екземою патологічний процес локалізувався на нижніх кінцівках. Серед 8 пацієнтів з піодермією у 6 випадках патологічний процес розвинувся на нижніх та верхніх кінцівках, у 2 — на обличчі.

Хворих класифіковано за тяжкістю і стадією захворювання:

- *Ступінь тяжкості захворювання:*
  - тяжкий — 6;
  - середній — 25;
  - легкий — 9.
- *Стадії захворювання:*
  - гостра — 28;
  - підгостра — 3;
  - хронічна — 9.

Усі обстежені отримували традиційну загальноприйнятну терапію. У 5 випадках хворим було призначено системну антибіотикотерапію: з тяжким ступенем — 3; з піодермією — 2.

До початку лікування всім пацієнтам проведено бактеріологічне дослідження уражених ділянок шкіри з метою визначення та ідентифікації збудника. Матеріал з вогнищ ураження збирали прямим методом бактеріальних відбитків шляхом забору матеріалу на 5 % кров'яний агар. Ідентифікували мікроорганізми традиційними методами на підставі морфологічних, тинкторіальних та біохімічних властивостей мікроорганізмів. Контрольне дослідження мікробного стану шкіри в обстежених групах проводили після лікування.

### Результати та обговорення

У більшості хворих у патологічних вогнищах мікробний пейзаж був представлений мікроорганізмами роду *Staphylococcus* (табл. 1).

Після використання препарату «Цитеал» протягом 15 діб кількість мікроорганізмів у вогнищах патологічного процесу значно зменшилася, що підтверджує його високу терапевтичну ефективність.

Методика лікування обстежених хворих була однаковою. Місця шкірних уражень обробляли вранці та ввечері. Розчин «Цитеал» розводили

Таблиця 2. Ефективність «Цитеалу» при різних нозологіях через 15 діб

Тип захворювання	Результат			
	Позитивний	Хороший	Задовільний	Немає
Вугрова хвороба (n = 20)	14 (70 %)	3 (15 %)	2 (10 %)	1 (5 %)
Інфекційна екзема (n = 12)	8 (66,7 %)	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)
Піодермія (n = 8)	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	0

1 : 10 і застосовували місцево 2–3 рази на добу 15 днів. При вугровій хворобі розведений розчин наносили локально на запальні елементи гігієнічними паличками. В пацієнтів з локалізацією висипань на нижніх та верхніх кінцівках розчин наносили за допомогою марлевих пов'язок, після чого ділянки уражень промивали водою. На період спостереження 5 хворих паралельно отримували системну антибіотикотерапію, інші використовували препарати для зовнішнього застосування.

Терапевтичний ефект та морфофункціональні ознаки оцінювали до, під час і після лікування.

Кінцева оцінка (табл. 2):

- позитивний результат — зникнення клінічних симптомів захворювання;
- хороший результат — зникнення більшості клінічних симптомів інфекції;
- задовільний результат — незначне поліпшення клінічних симптомів інфекції;
- відсутність результату — збереження симптомів.

З наведених даних видно, що позитивний результат у хворих з ВХ становив 70 %, хороший — 15 %, задовільний — 10 %, не було результату в 5 % хворих. Серед пацієнтів з інфекційною екземою позитивного результату досягнуто у 66,7 %, хорошого — у 16,7 %, задовільного — у 8,3 % хворих, не було результату у 8,3 %. У хворих з піодерміями позитивний результат становив 75 %, а хороший та задовільний — по 12,5 %.

Після лікування всі учасники дослідження спостерігали добру переносність розчину «Цитеал». Застосовували звичайні методи клінічного контролю. Побічної дії «Цитеалу» не виявлено. Місцевих реакцій у вигляді свербіжжю, почервоніння, сухості шкіри не було протягом усього періоду

спостереження. Клінічних виявів інтоксикації, що впливають на загальний стан, не спостерігалося.

### Висновки

За період вивчення ефективності й переносимості розчину «Цитеал», що представлений компанією «П'єр Фарб», доведено його високу терапевтичну активність у лікуванні ВХ та інфекційних дерматозів. «Цитеал» має протизапальні властивості, бактеріостатично діє на мікроорганізми роду *Staphylococcus*.

Застосування антисептичного розчину «Цитеал» виявилось ефективним, безпечним, що супроводжувалося позитивною динамікою перебігу хвороби.

Пацієнти під час лікування не помічали токсико-алергійних реакцій на цей препарат.

З огляду на високу ефективність, хороший терапевтичний результат, відсутність побічних реакцій антисептичний розчин «Цитеал» доцільно рекомендувати для комплексного лікування ВХ, інфекційної екземи та інших дерматозів, що ускладнені піодермією.

«Цитеал» можна застосовувати як рідке мило для очищення та промивання вогнищ ураження один-два рази на добу при вказаних нозологіях. Хворим на ВХ препарат потрібно використовувати в розведенні 1 : 10 для локальної обробки запальних елементів. Терапевтичний ефект настає через 15 діб після застосування препарату. Вдале поєднання з антибактеріальною терапією дає додатковий терапевтичний ефект.

«Цитеал» є ефективним антисептичним препаратом з доброю переносимістю, заслуговує на широке використання для лікування множинних неспецифічних шкірних захворювань.

### Список літератури

1. Андрашко Ю.В., Галагурич О.М. Оценка эффективности препарата Фузидерм при гнойничковых инфекциях кожи и угревой болезни // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія.— 2007.— № 1 (06).— С. 71–72.
2. Кацамба А.Л., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней.— М., 2009.— С. 19–24.
3. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней.— М., 2009.— С. 153–156.
4. Робин Грэхем-Браун, Джонни Бурк, Тим Канлифф. Практическая дерматология.— М., 2011.— С. 175–183.
5. Томас Хэбиф П. Кожные болезни: диагностика и лечение.— М., 2006.— С. 144–168.

Л.Д. Калюжная<sup>1</sup>, М.В. Пацеля<sup>1</sup>, А.М. Бойчук<sup>2</sup>, Е.Б. Миронюк<sup>2</sup>, Н.А. Илличова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев*

<sup>2</sup> *Киевская городская клиническая кожно-венерологическая больница*

## Оценка эффективности лечения препаратом «Цитеал» при инфекционных дерматозах и угревой болезни

Под нашим наблюдением находилось 40 больных: больные с угревой болезнью — 20 человек, с инфекционной экземой — 12, с пиодермией — 8. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата «Цитеал» при лечении угревой болезни и инфекционных дерматозов. К началу лечения всем больным было проведено бактериологическое исследование пораженных участков кожи с целью определения и идентификации возбудителя. «Цитеал» обладает противовоспалительными свойствами, проявляет бактерицидное действие в отношении микроорганизмов рода *Staphylococcus*. Терапевтический эффект при использовании раствора «Цитеал» наступает через 15 дней после его применения. «Цитеал» можно применять как жидкое мыло для очистки и промывки очагов поражения один—два раза в сутки при вышеуказанных нозологиях. Для больных с ЯБ использовать в разведении 1 : 10 для локальной обработки воспалительных элементов. «Цитеал» является эффективным антисептическим препаратом с хорошей переносимостью, что заслуживает его широкого использования для лечения множественных неспецифических кожных заболеваний.

**Ключевые слова:** инфекционная экзема, пиодермия, угревая болезнь, лечение.

L.D. Kalyuzhna<sup>1</sup>, M.V. Patselya<sup>1</sup>, A.M. Boychuk<sup>2</sup>, O.B. Myronyuk<sup>2</sup>, N.O. Illichova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv*

<sup>2</sup> *Kyiv City Clinical Dermatology and Venereology Hospital*

## Evaluating the effectiveness of treatment drug «Tsyteal» in infectious dermatoses and acne

40 patients were under our observation: 20 — with acne, 12 — with infectious eczema, 8 — with pyoderma. The purpose of the study was to evaluate the efficacy and safety of the drug «Tsyteal» in the treatment of acne and infectious dermatoses. Prior to treatment, all patients underwent bacteriological examination of affected skin areas for detection and identification of the pathogen. «Tsyteal» has anti-inflammatory properties, exhibits bactericidal action against microorganisms of *Staphylococcus* genus. Therapeutic effect occurs within 15 days after using the solution «Tsyteal». «Tsyteal» can be used as liquid soap for cleaning and flushing the lesions one — two times a day in case of the above mentioned nosology. A dilution of 1 : 10 should be used for the local treatment of inflammatory cells of patients with ulcer. «Tsyteal» is an effective antiseptic agent with good tolerability that deserves for a widespread use in the treatment of multiple non-specific skin diseases.

**Key words:** infectious eczema, pyoderma, acne, treatment. □

### Дані про авторів:

**Калюжна Лідія Денисівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52, тел./факс: (044) 249-46-56. E-mail: derma-nmapo@ukr.net

**Пацеля Маргарита Василівна**, к. мед. н., асистент кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

**Бойчук Андрій Михайлович**, лікар-дерматовенеролог Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні

**Миронюк Олена Борисівна**, лікар-дерматовенеролог Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні

**Ілличова Ніла Олексіївна**, лікар-бактеріолог Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні

А.А. Халдин, Л.А. Шестакова, Д.В. Игнатъев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

## Терапевтические возможности 1 % крема «Фенистил Пенцивир» при купировании обострений простого герпеса различных локализаций\*

Статья посвящена клинической эффективности и безопасности препарата для местной терапии простого герпеса — 1 % крема «Фенистил Пенцивир». Приводятся зарубежные экспериментальные и клинические данные сравнительных исследований терапевтического потенциала препарата с 5 % кремом на основе ацикловира. Представлены собственные данные сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 1 % крема «Фенистил Пенцивир» и 5 % крема ацикловира при лабиальной форме инфекции, а также результаты клинического наблюдения динамики купирования рецидивов при других локализациях простого герпеса. В работе также дается краткая историческая справка вопроса применения в местной терапии простого герпеса ациклических нуклеозидов, обсуждается их место в лечении данного заболевания.

### Ключевые слова

Простой герпес, 1 % крем «Фенистил Пенцивир», местная терапия.

Вопрос целесообразности применения препаратов местного действия при лечении простого герпеса до сих пор остается дискуссионным. Однако все же не вызывает сомнения тот факт, что симптоматическое лечение герпеса имеет свою терапевтическую нишу, несмотря на появление современных системных противовирусных средств (ацикловир, «Валтрекс», «Фамвир») и иммунных препаратов профилактического действия (интерферонотерапия, герпетическая вакцина).

Использование топических средств при купировании обострений простого герпеса патогенетически обосновано. Доказательством тому служат проведенные исследования состояния локального иммунитета в местах традиционных высыпаний, а также изучение биологии вируса при формировании везикул. Так, в ряде работ было показано, что наряду с системным иммунодефицитом, лежащим в основе реактивации вируса простого герпеса (ВПГ), наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых оболочек, материальным субстратом ко-

торого главным образом являются В- и Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты. Следствием угнетения локального иммунитета является незавершенный фагоцитоз вирусов и уменьшение продукции, в первую очередь, альфа-интерферона (ИФН- $\alpha$ ) — естественного «противовирусного антибиотика», активно участвующего в цитолизе инфекционного начала [1, 2].

Существуют достоверные данные, свидетельствующие, что выраженность нарушений местного иммунитета прямо коррелирует со степенью системного иммунодефицита и требует соответствующей коррекции [2].

Также в ряде работ при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи были получены данные, свидетельствующие о наличии возбудителя в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений в период ремиссии заболевания. Изучение механизмов персистенции и репликации герпесвирусной инфекции показало, что, возможно, полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов происходит именно в эпителиальных клетках, то есть в процессе формирования вези-

\* Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2011. — № 6. — С. 17—20.

кул, когда возбудитель проявляет свое цитопатическое действие [1].

Все эти факты полностью обосновывают необходимость включения местных противовирусных средств в комплексную терапию обострений герпетического процесса.

По современным представлениям, местное лечение простого герпеса оправдано в том случае, когда период продромы (явлений предвестников рецидива) уже прошел и имеет место пик обострения, то есть на 2–3-й день рецидива. Это связано с тем, что к этому моменту репликация ВПГ в паравертебральных ганглиях уже произошла, и назначение системных ациклических синтетических нуклеозидов не имеет смысла. Именно в данной ситуации местные противовирусные средства способны произвести эффект, заключающийся в сокращении сроков регресса герпетических высыпаний либо за счет активации местного иммунитета, либо — нивелирования цитопатического действия самого вируса на эпителиальные клетки.

Помимо применения в качестве монотерапии в вышеизложенных случаях, препараты для местного лечения простого герпеса можно и нужно использовать как вспомогательные средства в комплексе с системными противовирусными препаратами. Имеются многочисленные работы, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия рецидивов простого герпеса обеспечивает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купировать клиническую симптоматику обострения на стадии предвестников или эритемы у подавляющего количества пациентов [3, 4].

Настоящим прорывом в области лечения простого герпеса стало создание в 1974 г. в Великобритании ацикловира — первого синтетического ациклического аналога нуклеозида гуанозина.

После многочисленных исследований, подтвердивших высокую клиническую эффективность пероральной формы препарата при купировании рецидивов инфекции, были разработаны мазь, а затем крем на основе ацикловира. Первые опыты их применения, как у нас в стране, так и за рубежом, показали в целом неплохие результаты. Вместе с тем со временем стали появляться работы, свидетельствующие о нарастании резистентности к ацикловиру при местном применении, что значительно реже наблюдается при своевременном назначении таблетированных форм препарата [3].

Не так давно на отечественном рынке наряду с хорошо известной таблетированной формой синтетического ациклического нуклеозида нового поколения, пенцикловира — «Фамвиром»

появилось новое местное противогерпетическое средство — 1 % крем «Фенистил Пенцивир». В 1 г крема содержится 10 мг активного вещества — пенцикловира.

Проведенные в Великобритании исследования показали, что спектр противовирусного действия препарата пенцикловир для местного применения аналогичен таковому ацикловира, и его токсичность для незараженных клеток является такой же низкой. Скорость и степень фосфорилирования, а следовательно, и последующее блокирование синтеза вирусной ДНК у пенцикловира были намного выше, чем у ацикловира (ацикловира трифосфат впервые обнаруживался через 40 мин инкубации с зараженными ВПГ-1 клетками человека, тогда как пенцикловира трифосфат обнаруживали уже спустя 1 мин после начала инкубации). Пенцикловир также фосфорилировался в большей степени, чем ацикловир. Дополнительно было выявлено, что противовирусный эффект пенцикловира более стойкий, чем ацикловира (период полувыведения составляет соответственно 10 и 0,7 ч). Таким образом, было определено, что данное соединение можно использовать с меньшей кратностью применения [9].

При сравнении проницаемости кожи для пенцикловира и ацикловира посредством послойного удаления рогового слоя и определения содержания активных ингредиентов, проникших через кожу, было доказано, что, хотя оба препарата могут достигать своих клеток-мишеней в базальном слое эпидермиса, пенцикловир в форме 1 % крема в эффективной терапевтической концентрации обнаруживает тенденцию к более легкой диффузии лекарственного вещества сквозь роговой слой в более глубокие слои эпидермиса. Молекулярное моделирование выявило у ацикловира два фрагмента с более высокой степенью гидрофобности, при взаимодействии которых с гидрофобной структурой в роговом слое возникают препятствия для дальнейшего проникновения препарата. Сравнение результатов, полученных при нанесении препаратов в эквивалентной дозе, показало, что количество пенцикловира, проникшего через кожу, было в 16,7 раза больше, чем ацикловира, проникновение которого в основном ограничивалось поверхностным слоем кожи [6].

Обобщенные данные зарубежной литературы, основанные на анализе применения препарата «Фенистил Пенцивир» более чем у 6000 пациентов, страдающих рецидивирующим лабиальным герпесом, в целом свидетельствуют о его высокой эффективности. Все исследователи отмечали более быструю динамику регресса основных симптомов обострения (на 20–30 %) по сравнению с

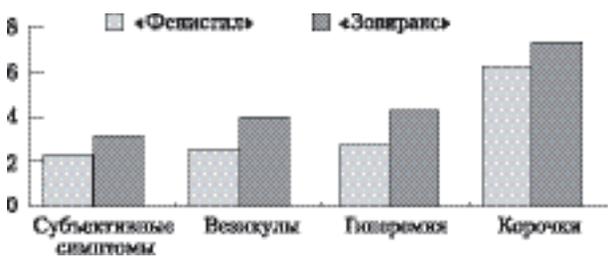


Рис. 1. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом «Фенистил Пенцивир» и 5% кремом «Зовиракс» (в сутках, в среднем по группам)

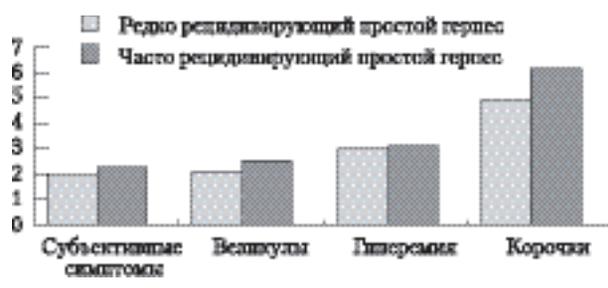


Рис. 2. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом «Фенистил Пенцивир» в зависимости от частоты рецидивов простого герпеса (в сутках, в среднем по группам)

таковой при применении крема на основе ацикловира [5, 7, 8].

Нами также было проведено изучение эффективности и безопасности 1% крема «Фенистил Пенцивир» в ходе двойного рандомизированного исследования, результаты которого были опубликованы ранее [4].

В исследовании принимали участие 60 пациентов (22 мужчин и 38 женщин в возрасте от 17 до 52 лет) с диагнозом лабиального простого герпеса. Диагноз устанавливался на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Анамнез заболевания составлял от 5 до 37 лет, а длительность одного обострения колебалась от 7 до 14 дней (в среднем 10 дней) при частоте рецидивов от 2–4 до 6–8 раз в год. Пациенты были распределены в две репрезентативные группы по 30 человек путем случайной выборки. Первая группа получала монотерапию 1% кремом «Фенистил Пенцивир», вторая — 5% кремом ацикловира.

«Фенистил Пенцивир» крем применялся, согласно протоколу, каждые 2 ч периода бодрствования на протяжении 10 дней. Крем ацикловира применялся, согласно инструкции, 5 раз в день также в течение 10 дней.

В первой группе пациентов 12 человек страдали часто рецидивирующим лабиальным герпесом (6 и

более раз в год), 18 — редко рецидивирующим (2–4 раза в год); среди больных второй группы эти показатели составляли соответственно 14 и 16.

Четырнадцать пациентам первой группы и 15 — второй лечение начато на 1–2-й день рецидива, в остальных случаях терапию начинали с 3–4-го дня обострения.

В результате проведенного исследования было отмечено, что при применении крема на основе ацикловира динамика регресса клинических проявлений была незначительной, независимо от сроков его назначения. Субъективная симптоматика стихала в среднем на 5–6-й день, формирование корочки наблюдалось на 6–8-е сутки. Клиническое выздоровление наступало обычно на 7–9-й день от начала лечения.

Результаты в группе пациентов, получавших терапию «Фенистил Пенцивиром», были более оптимистичны. Однако их анализ показал, что имеется существенная разница эффективности препарата в зависимости от частоты рецидивов вирусного процесса. У пациентов с частыми рецидивами заболевания длительность всех проявлений оказалась в среднем лишь на один день меньше по сравнению с таковой при применении крема ацикловира и составила 5–7 дней.

В группе больных с редкими рецидивами при использовании 1% крема «Фенистил Пенцивир» кожная и субъективная симптоматика полностью купировалась на 3–4-е сутки, то есть на 3–4 дня быстрее по сравнению с группой сравнения, и в среднем на 2 дня быстрее, чем при часто рецидивирующем простом герпесе.

Данные проведенного исследования представлены на рис. 1 и 2, где выраженность клинических симптомов оценена по 3-балльной шкале в зависимости от степени их выраженности.

Переносимость 1% крема «Фенистил Пенцивир» при местном применении всеми больными оценивалась положительно. Ни в одном случае не было отмечено развития каких-либо нежелательных кожных реакций и других побочных эффектов.

Обобщая имеющиеся данные зарубежной литературы, а также результаты собственного исследования, можно сделать вывод о высокой эффективности 1% крема «Фенистил Пенцивир» в купировании обострений простого герпеса и его значительном преимуществе по сравнению с ацикловиrom в отношении динамики стихания клинической симптоматики. Вместе с тем проведенное клиническое испытание позволило сделать дополнительные выводы и определить показания для назначения препарата. Прежде всего «Фенистил Пенцивир» можно рекомендовать в качестве монотерапии обострения простого герпеса в слу-

чае, если лечение начато на пике рецидива, когда применение системных средств нецелесообразно. Наиболее эффективен 1 % крем «Фенистил Пенцивир» при купировании острых проявлений простого герпеса легкой (1–2 рецидива в год) и средней степени (3–4 обострения в год) тяжести при назначении его не позднее 2-го дня от начала манифестации герпесвирусного процесса.

Однако уже на этапе данного исследования возникало закономерное непонимание значительного сужения спектра показаний к назначению 1 % крема «Фенистил Пенцивир», ограничивающегося только лабиальной формой простого герпеса. Такой подход представляется абсолютно нелогичным. Дело в том, что независимо от того, где возникают клинические проявления вирусного процесса, механизм действия препаратов остается идентичным. В частности, ни у одного из местных противогерпетических средств, за исключением глазной формы ацикловира, нет подобных ограничений. Однако нужно учитывать, что крем ацикловир для лечения офтальмогерпеса имеет отличную от дерматологических форм основу и степень очистки.

В связи с этим мы провели несравнительное открытое исследование терапевтических возможностей 1 % крема «Фенистил Пенцивир» при простом герпесе других локализаций.

После получения добровольного согласия пациентов на применение 1 % крема «Фенистил Пенцивир» для купирования острых проявлений герпетической инфекции в исследование были включены 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин) с диагнозом простого герпеса генитальной и глутеальной локализации (49 и 11 человек соответственно). Диагноз устанавливался на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Возраст пациентов — от 21 до 54 лет, длительность заболевания — от 2 до 12 лет. Продолжительность эпизода обострения простого герпеса составляла 10–16 дней (в среднем 13 дней), а частота рецидивов варьировала от 2–4 (28 больных) до 6–12 (32 пациента) раз в год. В исследование не включали беременных и женщин в период лактации. Также исключались пациентки с локализацией высыпаний на слизистой оболочке влагалища.

1 % «Фенистил Пенцивир» крем применялся согласно инструкции каждые 2 ч в период бодрствования на протяжении 10 дней.

42 пациента начинали лечение на 1–2-й день манифестации герпесвирусного процесса, 18 больных — на 3–4-й день обострения, что соответствовало срокам обращения за консультацией.

Результаты лечения показали, что данные наблюдения во многом аналогичны таковым при

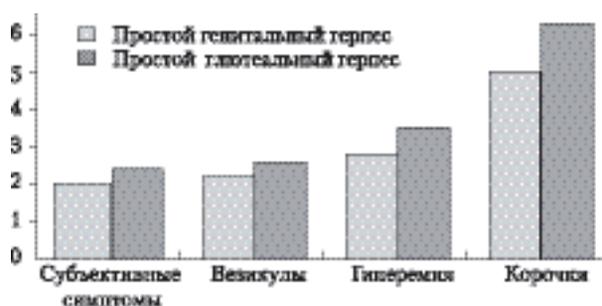


Рис. 3. Динамика регресса клинической симптоматики при лечении 1 % кремом «Фенистил Пенцивир» у пациентов с генитальной и глутеальной локализацией простого герпеса (в сутках, в среднем по группам)

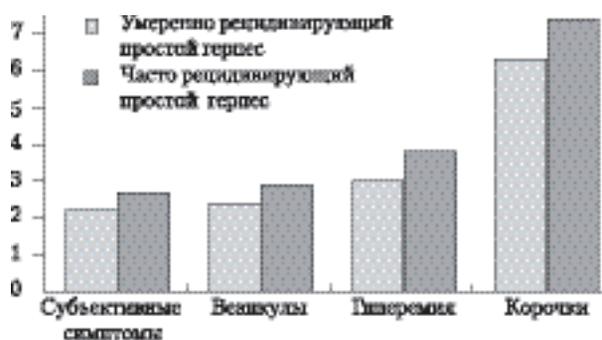


Рис. 4. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1 % кремом «Фенистил Пенцивир» в зависимости от частоты рецидивов простого герпеса генитальной и глутеальной локализации (в сутках, в среднем по группам)

оценке эффективности и безопасности препарата в случаях купирования рецидивов простого лабиального герпеса.

Было отмечено, что существуют различия в эффективности крема «Фенистил Пенцивир» у больных с часто и умеренно рецидивирующими формами заболевания. У пациентов с частыми рецидивами (6 и более раз в год) сроки регресса высыпаний сокращались в среднем лишь на 2–3 дня, чем без лечения. Вместе с тем пациенты с умеренной частотой рецидивов (не более 4 раз в год) отмечали более существенную положительную динамику купирования вирусного процесса, в среднем он сокращался на 5–6 дней. Также отмечено, что в обоих случаях эффект от лечения был выше при начале применения крема на 1–2-й день рецидива.

То же самое касается динамики отдельных показателей, таких как исчезновение субъективной симптоматики, везикул, формирование корочек и процесс полной эпителизации.

На рис. 3 представлена динамика показателей выраженности клинических симптомов простого

герпеса генитальної і глотеальної локалізації в баллах (по 3-бальної шкалі — від 0 до 3) в середньому по групі; на рис. 4 — порівняльна динаміка ефективності в залежності від частоти обострень.

Переносимість 1 % крему «Феністил Пенцивир» при місному ліченні простого герпеса глотеальної локалізації, як і лабіальної, всіма больними оцінювалася позитивно. Ні в одному випадку не було відзначено розвитку яких-небудь небажаних шкірних реакцій і інших побічних ефектів.

Таким чином, проведене дослідження застосування 1 % крему «Феністил Пенцивир» показало, що його використання при генитальній і глотеальної локалізації простого герпеса є ефективним і безпечним і може бути рекомендовано больним для місного лічення поряд з основним показанням — лабіальним простим герпесом. Найбільша ефективність досягається при його застосуванні в ранні терміни обострення (1–2-й день) у пацієнтів з частотою манифестацій захворювання, не перевищують 3–4 раз в рік.

## Висновки

1 % крем «Феністил Пенцивир» на сьогоднішній день має найбільш високий терапевтичний потенціал серед місних засобів із

групи препаратів на основі синтетических ациклических нуклеозидів. Це пов'язано з більшою швидкістю (1 хв проти 40 хв) і ступенем фосфорилювання пенцивиру порівняно з ацикловіром в клітках, заражених ВПГ; значно довше триває період напіввиведення; також «Феністил Пенцивир» має тенденцію до більш легкої дифузії лікарського засобу крізь роговий шар епідермісу в зв'язі з особливістю хімічного будови, що забезпечує досягнення більш високих концентрацій препарату в глибоких шарах епідермісу.

1 % крем «Феністил Пенцивир» може застосовуватися як монотерапію при зверненні пацієнта на висоті обострення, а також в поєднанні з системними протівовірусними засобами при появленні предвестників рецидиву, що значно підвищує ефективність лічення.

1 % крем «Феністил Пенцивир», в випадку його застосування як монотерапевтичного засобу, надає найбільш виражене дієвість при рідко рецидивуючому перебігу простого герпеса.

1 % крем «Феністил Пенцивир», рекомендується сьогодні виключно при лабіальному герпесі, також ефективний і при інших локалізаціях вірусного процесу, що вимагає розширення показань до його застосування після проведення додаткових досліджень і офіційного дозволу. □

*Інформація для професійної діяльності медических і фармацевтических працівників.*

*Стаття надана представителством «Новартис Консьюмер Хелт Сервісес С. А.» Україна*

## Список літератури

1. Каламкарян А.А., Делекторський В.В., Гребенюк В.Н. і др. Деякі особливості місного імунітету у больних генитальним герпесом // Вестн. дерматол. і венерол.— 1982.— № 4.— С. 4–6.
2. Полеско І.В., Бутов Ю.С., Халдин А.А., Сускова В.С. Клініко-патогенетическе значення імунологіческого реагування при простому герпесі // Рос. журн. кожн. і венер. болезней.— 2001.— № 2.— С. 31–36.
3. Самгін М.А., Халдин А.А. Простий герпес: дерматологіческі аспекти.— М.: МЕДпресс-інформ, 2002.— 160 с.
4. Халдин А.А., Самгін М.А., Баскакова Д.В. Міснє терапія простого герпеса: PRO і CONTRA // Герпес.— 2007.— № 2.— С. 4–10.
5. Femiano F., Gombos F., Scully C. Recurrent herpes labialis efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir // Oral Diseases.— 2001.— Vol. 7.— P. 31–33.
6. Hasler-Nguyen N., Shelton D., Ponard G. et al. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1 % cream and acyclovir 5 % cream used to treat herpes simplex virus infection // Dermatology, BMC.— 2009.— Vol. 9 (3).
7. Raborn G.W., Martel A.Y., Lassonde M. et al. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream // JADA.— 2002.— Vol. 133.— P. 303–309.
8. Schmid-Wendner M.-H., Korting H.C. Penciclovir cream — improved topical treatment for herpes simplex infections // Skin Pharmacology and Physiology.— 2004.— Vol. 17.— P. 214–218.
9. Vere Hodge R.A., Perkins R.M. Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl) guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells // Antimicrob Agents Chemother.— 1989.— Vol. 33.— P. 223–229.

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

Е.Н. Шупенько<sup>1</sup>, Н.М. Шупенько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Киевский городской кожно-венерологический диспансер

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Опыт применения комбинированного препарата «Офор» в комплексном лечении демодекоза и угревой болезни

**Цель работы** — изучить эффективность и безопасность применения препарата «Офор» при лечении больных демодекозом и угревой болезнью.

**Материалы и методы.** Под наблюдением было 48 больных (30 — с различными клиническими формами демодекоза и 18 — с угревой болезнью), которые были разделены на 2 группы. В первой группе (8 пациентов с демодекозом и 8 — с угревой болезнью, отягощенной демодекозом) проведена только наружная акарицидная терапия. Во второй группе (32 пациента) проведена комплексная (наружная и системная) терапия с применением комбинированного препарата «Офор» (офлосацин + орнидазол).

**Результаты и обсуждение.** Результаты оценивали по данным клинического наблюдения и микроскопического исследования содержимого сально-волосяных фолликулов на наличие клещей-демодецид через 1, 2, 3 недели и 3 месяца после лечения. У 9 больных первой группы были обнаружены живые демодециды при третьем обследовании. У больных второй группы демодециды не были обнаружены.

**Выводы.** Препарат «Офор» проявляет этиотропное действие к клещам-демодецидам, является высокоэффективным и безопасным при лечении демодекоза и угревой болезни, отягощенной клещами *Demodex*.

### Ключевые слова

Демодекоз, клещи-демодециды, угревая болезнь, лечение, препарат «Офор».

Демодекоз — хроническое паразитарное заболевание кожи лица, характеризующееся рецидивирующим течением и трудно поддающееся лечению. В соскобах из пораженных участков кожи больных демодекозом обнаруживаются клещи *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*, играющие главную роль в развитии этого заболевания и осложняющие течение других дерматозов — розовых и вульгарных угрей, периорального и себорейного дерматита. Это условно-патогенные паразиты, обитающие в волосяных фолликулах и сальных железах кожи человека. Они зарегистрированы во всех климатических зонах земного шара и являются наиболее массовыми из всех представителей семейства *Demodecidae*. Эти клещи живут исключительно на человеке и после гибели хозяина гибнут вместе с ним. Пораженность взрослого населения составляет от 50 до 80 % [2, 11, 14]. Жизненный цикл клещей *Demodex* (от фазы яйца до фазы половозрелой особи — имаго) составляет 2–4 нед. Промежу-

точными фазами развития являются личинка и нимфа, которая у самок имеет две стадии (прото- и дейтонимфа), а у самцов только одну (протонимфа). Их жизненный цикл короткий, они погибают сразу после оплодотворения самок [11].

В географических широтах с континентальным климатом оплодотворенные самки клещей в холодное время года пребывают в состоянии анабиоза, выявить их в этот период труднее, и интенсивность заражения хозяев многократно снижается по сравнению с весной и летом. Однако в географических районах с постоянным теплым климатом жизнедеятельность клещей *Demodex* постоянно высокая, интенсивность заражения не изменяется в зависимости от сезона.

После зимней спячки половозрелые самки клеща выходят из состояния анабиоза, откладывают яйца и быстро погибают. Активная жизнедеятельность новой генерации клещей способствует обострению клинических проявлений воспалительного процесса [2, 11].

*D. folliculorum* паразитує переважно в порожнинах волосяних фолликулів і живить на вмістимому клітинній оболонці епітелію, а *D. brevis* живе в сальних залізах шкіри і мейбомієвих залізах вій, живить тільки вмістимому клітинній оболонці цих заліз. Перед поглинанням їжі кліщі вбрижують в зону живлення секрет своїх слизових заліз, володіючи ферментативною і антигенною активністю, що є основною причиною не тільки алергічних реакцій, але і різних деструктивних і проліферативних змін у очагу кожного запаління [2, 11, 12].

*D. folliculorum* і *D. brevis* на всіх стадіях розвитку паразитують переважно в шкірі лицьової частини голови. На інших ділянках їх виявляють дуже рідко. Кліщі віддають жити в тих фолликулах, які найбільш забезпечують їх життєві потреби, то є там, де концентрація сальних заліз найвища.

Обидва види зустрічаються однаково часто у чоловіків і жінок різних вікових категорій, однак найбільша поширеність зараження спостерігається в віці від 30 до 50 років. У дітей до 1 року демодециди не виявляються [11, 14].

Серед дерматозів найбільш часто кліщами виявляють при розацеа (77–95 % випадків), вульгарних угрях (5,7–29,1 %), периоральній і периорбікулярній дерматиті. При інших еритемно-сквамозних захворюваннях шкіри лиць (ерітематоз, себорейна екзема, фотодерматози) кліщі виявляють рідко. В офтальмологічній практиці частіше за все кліщами виявляють при хронічних блефарокон'юнктивітах (62–70 % випадків). Кліщі *Demodex* зустрічаються в шкірі пацієнтів з патологією живильного каналу, заліз внутрішньої секреції, при очаговій хронічній інфекції.

Ряд авторів виявляли кліщі *Demodex* у людей со здоровою на вигляд шкірою лиць, відзначаючи при цьому їх безпечність і навіть корисність («трубочисты», звільняючі волосяні фолликули від залишків клітинних елементів і надлишку секрету сальних заліз) [4, 5]. Однак в інших роботах доведено паразитичний характер *Demodex* і їх патологічне вплив на шкіру і загальний стан людини [7, 12]. Що стосується виявлення цих кліщів у людей со здоровою на вигляд шкірою лиць, то, ймовірно, це малосимптомна або субклінічна форма демодекозу, яка тривале час передіє клінічному проявленню хвороби і реалізується при передиспозуючих факторах (ендокринна і імунна патологія, захворювання органів живлення і др.) [2, 13].

В літературі останніх десятиліть ідуть постійні дискусії про те, є чи демо-

декоз самостійною нозологічною формою захворювання або він виникає вторично на фоні розацеа, периорального дерматиту, себореї. Особливо суперечливі висловлювання стосовно диференціальних відмінностей демодекозу і розацеа. Одні автори отождествляють ці діагнози [12], інші придержуються протилежній точці зору [2, 3, 12], вважаючи демодекоз самостійним захворюванням, в патогенезі якого певну роль грає склад поту і шкірного сала. Вирішальним моментом при встановленні остаточного нозологічного діагнозу є не тільки наявність кліщів *Demodex*, але і їх кількість на обмеженій ділянці ураженої шкіри. При цьому виявлення демодецидів у кількості більше 5 особин на 1 см<sup>2</sup> рекомендується вважати визначальним діагностичним критерієм для встановлення нозологічного діагнозу «демодекоз» [3].

Інші автори рекомендують вважати діагностично значимим для такого діагнозу визначення не менше 10 особин кліщів в структурі сально-волосяного фолликула при його гистологічному дослідженні, що на практиці буває важко здійснити [16].

Згідно класифікації Л.Х. Акбулатової з модифікації Б.Г. Когана [2, 9], враховуючи переважання в клінічній картині певних елементів шкірних висипань, виділяють наступні клінічні форми демодекозу: еритематозну, папулезну, пустулезну і комбіновану.

Клінічні прояви демодекозу частіше за все виникають у дорослому і похилому віці. На шкірі лиць, часто асиметрично, з'являється шелушення, фолликулярні папули, пустули, супроводжувані легким зудом, відчуттям повзання мурашок. Нерідко в процес залучаються повіки і розвивається блефарокон'юнктивіт. В практичній роботі іноді розрізняють дві різновидності демодекозу. Первинний, який розвивається на зовнішній незмінній шкірі і викликаний головним чином *D. folliculorum*. Якщо ж демодекоз є ускладненням основної хвороби (розацеа, периоральний дерматит), прийнято говорити про вторинний (або розацеаподібний) демодекоз, при якому частіше виявляється *D. brevis* [6, 15]. Достатньо часто кліщі *Demodex* виявляються при угревої хвороби і ускладнюють її перебіг.

Термін «угрева хвороба» охоплює всі різноманітні клінічні прояви запаління сальних заліз, виникаюче на фоні себореї — особливого стану, пов'язаного з гіперпродукцією шкірного сала і зміною його складу під впливом андрогенів.

Важке значення в формуванні угрей надає мікробній гіперколонізації, середі кото-

рой ключевую роль играют анаэробные микроорганизмы *Propionibacterium acnes*. Они продуцируют ряд ферментов, повреждающих фолликулярную стенку и провоцирующих воспалительную реакцию, клинические проявления которой имеют широкий диапазон — от незначительных поверхностных папуло-пустулезных до глубоких нодуло-кистозных элементов. Активизация в зоне локализации угрей клещей *Demodex* усиливает воспалительные и пролиферативные процессы и значительно отягощает течение угревой болезни [8].

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных изучению различных аспектов демодекоза и угревой болезни, лечение этих дерматозов остается достаточно трудным и часто малоэффективным. Оно требует строго индивидуального подхода с учетом предрасполагающих факторов заболевания, типа кожи, возраста пациента, сопутствующей патологии, переносимости наружных и внутренних лекарственных средств. Терапия этих заболеваний бывает длительной и непрерывной, требует терпения врача и пациента. Часто наружные акарицидные средства обладают раздражающим эффектом, что при несоблюдении врачебных рекомендаций может приводить к косметическим дефектам кожи [14]. Это может отрицательно влиять на приверженность больного к лечению и способствовать рецидивам болезни.

При лечении демодекоза и угревой болезни чрезвычайно важное значение придается тщательному обследованию всего организма пациента и одновременному лечению выявленной патологии, особенно пищеварительной, эндокринной и иммунной систем.

Существует большое количество веществ, пагубно влияющих на клещей *Demodex*: деготь, сера, карболовая кислота, сулема, хлороформ, ртуть, йод и другие. Однако применение этих средств в практике не всегда приемлемо [7, 10].

Сегодня для местной акарицидной терапии демодекоза широко используются препараты бензил-бензоата (20 % эмульсия и крем), 4 % перметриновый крем, аэрозоль «Спрегаль», кремы и гели для век «Демалан», «Гликоден», «Блефарогель» и др.

В качестве наружных поддерживающих средств в течение 2–3 месяцев после проведения базовой терапии применяют гель «Метрогил», препараты азелаиновой кислоты (кремы «Скинорен», «Акнестоп», «Акнедерм»), обладающие противовоспалительным и себостатическим действием.

В остром периоде для уменьшения воспалительных явлений на лице 2–3 дня накладывают холодные примочки с 2 % раствором борной кислоты, отваром ромашки, шалфея, череды,

после чего для уменьшения чувства стягивания кожи можно применять увлажняющие кремы «Гидролипик», «Тофикрем» и другие.

Придавая важное значение местной терапии демодекоза и угревой болезни, следует учитывать, что клещи *Demodex* могут обитать в глубоких слоях кожи, куда не всегда проникают наружные акарицидные средства. При этом погибают лишь поверхностно расположенные клещи, а обитающие глубже выживают и могут способствовать рецидивам заболевания.

Поэтому при определении схем комплексного лечения больных демодекозом и угревой болезнью ключевая роль отводится системной терапии. Она предусматривает назначение антибактериальных и антипаразитарных средств общего действия, которые особенно показаны пациентам, страдающим пустулезными и комбинированными формами демодекоза и угревой болезни средней и тяжелой степени. Наиболее употребляемыми антибактериальными препаратами при этих заболеваниях являются антибиотики фторхинолоновой группы (офлоксацин), тетрациклинового ряда (окситетрациклин, доксициклин, метациклин), макролиды (эритромицин, джозамицин, азитромицин) [10].

Поскольку в развитии патологического процесса при демодекозе и угревой болезни определяющую или отягощающую роль играют клещи *Demodex*, больным параллельно назначают системные антипаразитарные средства, чаще всего орнидазол как сравнительно новый и наиболее эффективный препарат нитроимидазольной группы, проявляющий бактериостатическое действие в отношении анаэробных микроорганизмов и антипаразитарное в отношении клещей *Demodex* [10, 15].

Компания Synmedic предложила для лечения демодекоза и отягощенного демодекозом угревой болезни комбинированный препарат «Офор», выпускаемый в форме таблеток, в состав которых входит 200 мг офлоксацина и 500 мг орнидазола. Фармакологическое действие офлоксацина — бактерицидное, орнидазола — антипаразитарное и бактериостатическое. Оба препарата быстро и практически полностью абсорбируются в пищеварительном канале, хорошо распределяются в тканях и биологических жидкостях организма, выводятся главным образом с мочой и калом, в терапевтических дозах не имеют клинически значимых побочных эффектов [10, 15].

Цель работы — изучить эффективность зарегистрированного в Украине препарата «Офор» в комплексном лечении демодекоза и угревой болезни, отягощенной демодекозом, с учетом переносимости препарата и выявления побочных эффектов.

## Матеріали і методи

Под наблюдением находились 48 больных, из них 30 пациентов с клиническими проявлениями демодекоза (17 женщин и 13 мужчин в возрасте от 29 до 58 лет и давностью заболевания от года до 10 лет). У 4 больных диагностирована эритематозная форма демодекоза, у 2 — папулезная, у 5 — пустулезная и у 19 — комбинированная.

Кроме того, обследовано 18 пациентов юношеского возраста (16—20 лет), у которых на фоне угревой болезни средней степени тяжести были обнаружены клещи *Demodex*. Большинство наблюдаемых в прошлом лечились различными наружными средствами, 9 больных обратились за врачебной помощью впервые.

Перед началом лечения всех пациентов обследовали эндокринолог, гастроэнтеролог, иммунолог. При выявлении причинно-следственных связей дерматоза с внутренней патологией параллельно с терапией кожных проявлений специалист назначил соответствующую индивидуализированную терапию.

Для изучения сравнительной эффективности и целесообразности назначения препарата «Офор» больным демодекозом и угревой болезнью, отягощенной клещами *Demodex*, мы разделили пациентов на две группы. Больным первой группы, состоящей из 16 человек (8 — с проявлениями демодекоза и 8 — с угревой болезнью), проводили только наружную терапию противовоспалительными и акарицидными средствами в течение 5—6 нед с учетом пола, типа кожи лица, давности заболевания, выраженности и распространенности высыпаний, переносимости лекарственных препаратов, эффективности предшествующего лечения. Больным второй (основной) группы (22 — с демодекозом и 10 — с угревой болезнью) наряду с аналогичной местной была назначена системная терапия комбинированным препаратом «Офор» по 1 табл. 2 раза в сутки в течение 10 дней. Для профилактики кандидоза и дисбактериоза через 3—4 дня после начала лечения рекомендовали краткосрочный курс антимикотика и пробиотика. Эффективность терапии оценивали по клиническим признакам и данным трехкратного лабораторного исследования на наличие жизнеспособных клещей *Demodex* в соскобах из очагов поражения через 1, 2, 3 недели после окончания лечения. Лечение считалось высокоэффективным при клиническом выздоровлении и отсутствии живых *Demodex* в соскобах, взятых из разных участков очагов поражения.

## Результаты и обсуждение

Быстрота регресса высыпаний была различной и зависела от клинической формы болезни и спо-

соба лечения. У больных первой клинической группы (16 пациентов, получавших только местную терапию) регресс высыпаний начинался на 10—12-е сутки и заканчивался к концу 5—6-й недели лечения.

Во второй клинической группе сыпь регрессировала быстрее, положительная динамика была заметна уже на 4—6-е сутки, окончательно сыпь исчезала к концу 3—4-й недели лечения.

Незначительная реакция раздражения кожи лица наблюдалась в первые дни применения наружных акарицидных средств у 4 пациенток. Эти проявления легко купировались антисептическими холодными примочками, что несколько удлиняло сроки лечения. Все больные второй группы, получавшие «Офор», отмечали хорошую переносимость препарата и лишь 5 пациентов жаловались на горький привкус во рту, не требовавший прерывания курса терапии.

Контрольное лабораторное трехкратное исследование через 1, 2, 3 недели после окончания лечения не выявило жизнеспособных клещей *Demodex* в коже лица пациентов второй группы.

У 9 больных первой группы, несмотря на положительный клинический результат, были обнаружены жизнеспособные клещи при третьем исследовании. Это свидетельствует о том, что весь спектр наружных акарицидных лекарственных средств, используемый на сегодняшний день, недостаточно эффективен. Большинство препаратов воздействует не на все формы демодецид, так как их молекулы не могут преодолеть ничтожно малый размер пор кутикулы половозрелых особей. Не все акарицидные препараты обладают хорошей проникающей способностью, зависящей от лекарственной формы и состава ее основы. Поэтому особи *Demodex*, обитающие в глубине волосяного фолликула, могут оставаться недосягаемыми и способствовать рецидиву дерматоза [10, 12, 13].

Больным, у которых выявили клещи *Demodex* через 3 нед после окончания курса местной терапии, было назначено дополнительное лечение с заменой наружных акарицидных средств и перорального применения препарата «Офор» в течение 10 дней. Повторное лабораторное исследование на наличие клещей в соскобах из очагов поражения, проведенное через 3 мес после окончания дополнительного лечения, не выявило жизнеспособных особей *Demodex*. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что отсутствие в патологическом материале клещей *Demodex* сразу после окончания лечения не может служить достоверным критерием полной эрадикации паразитов.

Клинические наблюдения дают основание полагать, что одной из причин рецидивов при демо-

декозе и отягощенной демодекозом угревой болезни является неполноценность и недостаточная эффективность местной антипаразитарной терапии. Включение в схемы комплексного лечения при этих заболеваниях комбинированного этиотропного препарата «Офор» с параллельным использованием различных наружных acaricidal средств значительно улучшает клиническую эффективность и сокращает сроки лечения больных.

### Выводы

Предварительные результаты исследований по изучению эффективности препарата «Офор» при демодекозе и угревой болезни, осложненной демодекозом, позволили сделать следующие выводы:

1. Подтверждена высокая чувствительность клещей *Demodex*, а также бактериальной ана-

эробной и аэробной кокковой флоры к лекарственным средствам, входящим в состав препарата «Офор».

2. Комбинированный препарат «Офор» (200 мг офлоксацина + 500 мг орнидазола) в терапевтических дозах не вызывает значимых побочных эффектов, является безопасным и высокоэффективным при демодекозе и угревой болезни, отягощенной демодекозом.

3. Сочетание в препарате «Офор» двух патогенетически обоснованных для лечения демодекоза и угревой болезни этиотропных лекарственных средств сокращает сроки лечения, повышает приверженность больных к терапии и значительно снижает вероятность рецидивов.

4. Препарат «Офор» можно рекомендовать для широкого внедрения в клиническую практику.

### Список литературы

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003.— 160 с.
2. Акбулатова Л.Х. О двух формах клеща демодекс фолликулёрум гоминис и о демодекозе человека // Труды Ленинградского института усовершенствования врачей.— 1970.— Вып. 74.— С. 54—66.
3. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2003.— 400 с.
4. Бакшт Б.П. Фолликулярный демодекс у больных розацеа // Вест. дерматол.— 1966.— № 8.— С. 15—21.
5. Вартапетов А.Я. Фолликулярный демодекс в патологии кожи // Тез. докл. V науч.-практ. конф. Московского НИИ косметологии МЗ РСФСР.— М., 1972.— С. 38—39.
6. Глухенький Б.Т., Сницаренко О.В. Розацеа и демодекоз // Врачебное дело.— 1984.— № 2.— С. 94—96.
7. Калантаевская К.А., Глухенький Б.Т., Щуцкий И.В. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике демодекоза.— 1980.— 15 с.
8. Клименко А.В., Степаненко В.І. Вугрова хвороба (акне) і акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз): етіологія, патогенез, клінічний перебіг та визначення перспективних підходів до диференціальної діагностики // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 2 (29).— С. 19—28.
9. Коган Б.Г. Демодекоз: рациональная классификация клинических форм заболевания. Влияние иммунных и гормональных изменений // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 1 (4).— С. 62—66.
10. Коган Б.Г. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 4 (39).— С. 55—62.
11. Коган Б.Г., Гюрголь В.Т. Специфичность клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*— возбудителей демодекоза человека // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 1.— С. 37—41.
12. Коган Б.Г., Степаненко В.И. Этиологическая и патогенетическая роль клещей-демодецид в возникновении дерматологических заболеваний у человека. Гипотезы, факторы и перспективы дальнейших исследований // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 3.— С. 57—63.
13. Майчук Ю.Ф. Паразитарные заболевания глаз.— М.: Медицина, 1988.— 288 с.
14. Притуло О.А., Винцерская Г.А., Слесарева Д.А. Особенности применения препарата «Спрегаль» при комплексном лечении больных демодекозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 63—67.
15. Рябенко И.Н. Производные имидазола в комплексной терапии демодекоза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 3 (26).— С. 93—95.
16. Nutting W.B., Beerman H. Demodicosis and symbiophobia: status, terminology and treatments // Int. J. Dermatol.— 1983.— Vol. 22, N 1.— P. 13—17.

О.М. Шупенько<sup>1</sup>, М.М. Шупенько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Київський міський шкірно-венерологічний диспансер

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Досвід застосування комбінованого препарату «Офор» у комплексному лікуванні демодекозу та вугрової хвороби

**Мета роботи** — вивчити ефективність та безпечність застосування препарату «Офор» у лікуванні хворих на демодекоз та вугрову хворобу.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 48 хворих (30 — з різними клінічними формами демодекозу та 18 — з вугровою хворобою), яких було поділено на дві групи. В першій групі (8 — з демодекозом і 8 — з вугровою

хворобою, обтяженою демодекозом) хворим було проведено лише зовнішню акарицидну терапію. У другій групі (32 пацієнти) проведено комплексну (зовнішню та системну) терапію із застосуванням комбінованого препарату «Офор» (офлоксацин + орнідазол).

**Результати та обговорення.** Результати оцінювали за даними клінічного спостереження та мікроскопічного дослідження вмісту сально-волосяних фолікулів на наявність кліщів *Demodex* через 1, 2, 3 тижні після лікування. У 9 хворих першої групи виявлено живі *Demodex* під час третього дослідження. У пацієнтів другої групи кліщів не знайдено.

**Висновки.** Препарат «Офор» виявляє етіотропну дію щодо кліщів *Demodex*, є високоефективним та безпечним при демодекозі та вугровій хворобі, обтяженій кліщами *Demodex*.

**Ключові слова:** демодекоз, кліщі-демодециди, вугрова хвороба, лікування, препарат «Офор».

E.N. Shupenko<sup>1</sup>, N.M. Shupenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kyiv City Dermatovenerologic Dispensary

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Clinical experience of using «Ofor» in the combined treatment of demodicosis and acne

**The aim** of the study is to examine the efficacy and safety of using «Ofor» in the treatment of demodicosis and acne.

**Materials and methods.** The study included 48 patients (30 – with different clinical forms of demodicosis and 18 – with acne) that were divided in two different groups. Patients of the first group (8 – with demodicosis and 8 – with acne complicated by demodicosis) were treated only by topical acaricide therapy. The second group (32 patients) were treated with topical agents in combination with systemic therapy by «Ofor» (ofloxacin and ornidazole).

**Results and discussion.** The efficacy of treatment was evaluated by clinical signs and results of microscopy of sebaceous-hair follicle content and presence of *Demodex* mites in 1, 2 and 3 weeks after treatment. *Demodex* mites were detected in 9 patients of the first group during the 3rd examination. The patients of the second group did not have *Demodex* mites.

**Conclusion.** «Ofor» causes etiotropic action on *Demodex* mites; it is a highly effective and safe medication for treatment of patients with demodicosis and acne complicated by *Demodex* mites.

**Key words:** demodicosis, *Demodex* mites, acne, treatment, drug «Ofor». □

---

### Дані про авторів:

Шупенько Олена Миколаївна, лікар-дерматовенеролог Київського міського шкірно-венерологічного диспансеру

Шупенько Микола Михайлович, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01023, м. Київ, Шовковична, 39/1. E-mail: dvk2@ukr.net

Ж.В. Королева

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

## Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп

Описаны этиология (основные возбудители), клиника микоза стоп и онихомикоза. Предложена методика лечения с использованием препаратов фирмы Nobel «Микофин» (таблеток и крема для наружного применения) для лечения микоза стоп. Полученные данные подтверждают высокую эффективность таблеток и крема «Микофин» при дерматофитиях и недерматофитиях. Также получены благоприятные как ближайшие, так и отдаленные результаты терапии без каких-либо побочных эффектов и осложнений. Препарат «Микофин» в форме таблеток и крема можно широко использовать в дерматологии при всех формах микоза стоп и онихомикоза.

### Ключевые слова

Микоз стоп, онихомикоз, клиника, лечение микоза стоп и онихомикоза, «Микофин».

В современной литературе под обобщающим термином «микозы стоп» понимают грибковое поражение кожи и ногтей стоп [4]. В Украине микоз стоп вызывается, как правило, дерматофитами. В зарубежной литературе под используемым термином «*tinea pedis*» также понимают поражение стоп, обусловленное дерматофитами [4, 8, 12]. Удельный вес отдельных дерматофитов, обнаруженных при микозе стоп, очень различен: *Trichophyton rubrum* составляет от 70 до 95 %, *Trichophyton interdigitale* — от 7 до 34 %, *Epidermophyton floccosum* — 0,5–1,5 % [4]. Вирулентность дерматофитов неодинакова. Первое место по распространенности и степени контагиозности для человека занимает *T. rubrum*, второе в различной степени выраженности в определенных условиях — *M. canis*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes* и *T. tonsurans*. Дерматофиты имеют различную способность избирательно поражать те или иные кератинсодержащие структуры кожи человека [1, 8, 12]. Микоз стоп сопровождается поражением ногтей. В регионе г. Киева онихомикозы вызывают (в 90 % случаев) дерматофиты, и в первую очередь *T. rubrum* [2]. Значительно реже возбудителями этой патологии являются дрожжеподобные и плесневые грибы, которые обнаруживают в ногтях при дерматофитных инфекциях. Они являются вторичными возбудителями на фоне ониходистрофии различной этиологии, поэтому большинство

таких случаев нельзя рассматривать как настоящие смешанные инфекции [6].

Общепринято считать, что поражение ногтей вторично: вначале патогенные грибы поражают межпальцевые складки или стопу, а затем ногти. Однако изолированный онихомикоз может развиваться, когда возбудитель проникает в ногтевую пластинку из-под ее дистального, латерального, проксимального краев или непосредственно через дорсальную поверхность [4, 8, 9]. К предрасполагающим факторам развития микотической инфекции следует отнести заболевание сосудов нижних конечностей (облитерирующий эндартериит, тромбофлебит, варикозное расширение вен, синдром Рейно), систематические микротравмы ногтевой пластинки, дистрофические состояния. Очень важно, что эти факторы затрудняют лечение онихомикоза, особенно при сочетанной патологии ногтя (микоз на фоне псориаза). В патогенезе онихомикоза существенную роль играют патологии углеводного обмена, эндокринные и неврологические изменения, нарушения иммунной системы [5, 7–9].

Различают **три типа онихомикоза**: нормотрофический, гипертрофический и онихомитический, или атрофический [4].

1. **При нормотрофическом типе** изменяется лишь окраска ногтей: в латеральных отделах появляются пятна и полосы, цвет которых варьирует от белого до охряно-желтого; постепенно

весь ноготь меняет окраску, сохраняя, однако, блеск и неизменную толщину.

2. При **гипертрофическом типе** к измененному цвету присоединяется подногтевой гиперкератоз; ноготь теряет блеск, становится тусклым, утолщается и деформируется вплоть до образования онихогрифоza, а также частично разрушается, особенно по бокам.

3. Для **онихомитического типа** характерна тусклая буровато-серая окраска пораженной части ногтя, ее атрофия и отторжение от ложа; обнаженный участок покрыт рыхлыми гиперкератотическими наслоениями.

Также принята классификация онихомикоза, в основу которой положен топический критерий [3–5]. Она отражает локализацию микотического процесса в ногте. Различают следующие **формы онихомикоза**: дистальный, латеральный, проксимальный и тотальный. Микотическое поражение находится у свободного края ногтя, на боковых поверхностях, в области заднего валика или поражает весь ноготь. Поражение ногтей происходит не одновременно, у одного и того же больного можно обнаружить различные варианты онихомикоза. Отдельно выделяется белый поверхностный онихомикоз (микотическая лейконихия), характеризующийся опалово-белыми пятнами, появляющимися обычно у заднего валика ногтя и распространяющимися затем на весь ноготь.

**Клиническая картина** заболевания представлена белыми сливающимися пятнами на поверхности ногтевой пластинки, по внешнему виду напоминающими мелкие порошкообразные пластины.

С клинической точки зрения разделяют следующие формы микоза стоп: стертую, сквамозную, сквамозно-гиперкератотическую, интертригинозную, дисгидротическую [3].

1. **Сквамозная форма** может характеризоваться видимым шелушением в межпальцевых складках стоп и на подошвах. В дальнейшем в межпальцевых складках появляется незначительная мацерация, увеличивается шелушение, трещины в складках становятся более рельефными, окруженные четко выраженным ободком с обрывками рогового слоя эпидермиса. В очаге поражения отмечается зуд.

2. При **сквамозно-гиперкератотической форме** на подошвенной поверхности стоп образуются участки утолщения по типу омололости, пластинчатое шелушение, трещины.

3. **Интертригинозная форма** начинается с покраснения и небольшого отека кожи подошвенной поверхности стоп. На покрасневшей коже образуются эрозии, покрытые серовато-белой

массой мацерированного эпидермиса. Эрозии имеют четкие края с обрывками эпидермиса.

4. При **дисгидротической форме** высыпания локализуются на подошвенной поверхности в области пяток и подъема стопы. Клинически заболевание проявляется высыпанием пузырьков и пузырей с плотной крышкой, содержимое пузырьков прозрачное или серозно-гнойное. После подсыхания пузырьков образуются корочки, иногда пузырьки и пузыри лопаются с образованием эрозий, а при их слиянии образуется обширный эрозированный очаг на фоне гиперемии с очерченным ободком отслоившегося слоя эпидермиса. Могут возникать осложнения: лимфангит, лимфаденит, вторичные аллергические высыпания (эпидермофитиды) [3]. Через эрозии и трещины в мацерированном и разрыхленном роговом слое кожи легко проникают бактерии. Почти в три раза чаще у больных микозом стоп возникают бактериальные осложнения — от пиодермии до рецидивирующей рожи голени с тяжелыми осложнениями — лимфостазом и элефантиазом у 40 % из них.

Бактериальные осложнения отличаются резистентностью к терапии, так как бактерии под действием антибиотических веществ, вырабатываемых грибами, приобретают повышенную устойчивость к антибактериальным препаратам [7].

**Диагноз микоза** основывается на микологических и клинических данных. Микологический диагноз устанавливают на основании прямой микроскопии, позволяющей увидеть элементы гриба в материале, а также по результатам культурального исследования.

При онихомикозе обычно проводят **системную терапию** противогрибковыми средствами в течение 3–4 месяцев при поражении 50 % ногтевой пластинки, выраженном изменении ногтевой пластинки (гиперкератоз, онихолизис), поражении матрикса, при длительности заболевания свыше 5 лет. Попытки местного применения противогрибковых препаратов обоснованы только при ограниченном поверхностном поражении ногтей, так как подобные средства не проникают в твердый кератин ногтевых пластинок [9]. Следует отметить, что терапевтический эффект может быть достигнут при монотерапии высокоэффективными антимикотическими препаратами системного действия, однако, как при гиперкератотической форме, в случае тотального поражения следует удалить ногти и роговые наслоения в области ложа с помощью кератолитических средств, что позволяет сократить продолжительность лечения и повысить процент излечения [5, 9].

В связи с тем, что в настоящее время онихомикозы в подавляющем большинстве случаев

обумовлені дерматофітами, найбільш ефективним протигрибковим препаратом є **тербинафін**, аліламіновий антимікотик, який викликає виражене вплив на активатора при мінімальній фунгіцидній концентрації [1, 4]. Його фунгіцидне діє в відміння від інших антимікотических препаратів настає при всьма низькій його концентрації в крові. Ефективність тербинафіна при оніхомікозах, виклианих трьма найбільш часто виділяемими недерматофітами *Candida*, *Alternaria* і *Aspergillus*, аналогічна ефективності при ліченні смешанної інфекції (дерматофіти і недерматофіти). В частності, тербинафін ефективен протів *C. albicans* [14].

Специфічне фунгіцидне діє тербинафіна закладає в інгібуванні скваленоксидази клітчної мембрани, що пріводит к дефіциту ергостерола, внутріклітчному накопленню сквалена і викликає гибель клітки, а в основі механізму фунгістатического діє тербинафіна лежить вплив на цитоплазматическу мембрану кліток грибов, подавлення рота і дієлення грибових кліток. Крім того, тербинафін має доплнительні фармакологіческі ефекти — протівовоспалительний і антибактеріальний, що в значительній степені ускоряє процес санації в очагах поражєния і пріводит к більшєму регрессу субьєктивних симптомів поражєния шкі (отека, зуда, жєния, покальвания). Наличє в молекулі тербинафіна ненасьщенного аліламінового фрагмєнта обумовлює його антиоксидантніє свойства — спосібність улавлювати агресивніє перекисніє радикали, продуцируєміє клітками грибов, наприклад *C. albicans* [1]. Для успішного і безопасного прівєдєния лічення оніхомікоза системними протигрибковими препаратами необхідно прівєдєти слєдуючіє мєропріятіє: підтвердити мікотическу природу заболєвания лабораторно; тшательно собрати алєргологіческий анамнез, касаючийся лікарствєнной і аліментарної переносимості; на період лічення системними антимікотиками цєлесообразно огранічєти прієм другієх лікарствєнных препаратів, за ісключєнієм життєнно-необходимих; прєд началом лічення ісслєдовать показатєлі общєго і біохімічєского аналізов крові; прівєсти контрольную мікроскопію чєрез 6 мєс послє окончательного лічення [4].

## Матєріалы і мєтоды

Під наблидєнієм в амбулаторних умовях находитись 36 пацієнтов (19 жєнщин і 17 мужчєн) с мікозом стоп, сочєтаючімсья с оніхомікозом.

Возраст пацієнтов — від 22 до 45 лєт. Давність заболєвания составляла від 1 до 4 лєт. 17 мужчєн указали на заражєніє во врємя прівєдєния службї в армії, 19 жєнщин назвали істочником заражєния сємью, а також баню, сауну. У 16 пацієнтов діагностирована сквамозная форма мікоза стоп, у 8 — сквамозно-гіперкератотическая, у 8 — інтєртригїнозная і у 4 — дисгідротическая. Клінічєский діагност истабиливали при обнаружєніи мєтодом мікроскопії міцєлія в кожных чєшуйках і ногтєвых пластинках, полученных из очага поражєния. С цєлю ідєнтифікації активатора прівєдилось культуральное ісслєдование. *Trichophyton rubrum* виявлєн в 32 случаях, також у 5 пацієнтов обнаружєны *Trichophyton rubrum* і *C. albicans*, у 4 больних — тільки *C. albicans*. Оніхомікоз был прєдставлєн дистальной і латеральной формами. У 32 пацієнтов были поражєны ногтєвые пластинки только первого пальца стоп (у 8 только на одной стопє), у 4 больних, крімє симметричного поражєния ногтєвой пластинки первого пальца стоп, також были поврєждєны ногтєвые пластинки второго і пятого пальцєв на обєих кончєностях. Всєм наблидаємім в качєствє єтіотропної тєрапії ми рєкомєндовали препараты компанії Nobel — «Мікофін» (тербинафін), таблєтки і крем.

«Мікофін» випускаєтся в таблєтках, содрєжащих 250 мг тербинафіна, котрий явлєється активним вєщєством широкого спектра протівогрибкового дієвствия в отнєшєнии *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, плєсєневых, дрождєподобных і некотєрых диморфных грибов [10]. Послє однократного прієма «Мікофіна» максимальная концентрація прєпарата в плазмє крові достігается чєрез 2 часа, накоплюєтся в роговом слєє і ногтєвых пластинках на протяжєніи прєвых нєдєлє послє начала тєрапії. Прєпарат бьстро прівікаєт в сєкрєт сальных жєлєз, обєспєчиваєт высокую концентрацію в волосяных фолликулах, волосах, кожє, підкожной клітчаткє. Пєріод полувывєдєния составляєт околє 17 часов. «Мікофін» нє кумулюєтся в організмє. Концентрація прєпарата зависит от возраста пацієнта, заболєваний пєчєни і почєк.

Протівопоказанієм явлєється хронічєская сєрдєчная нєдостаточность. Концентрація «Мікофіна» в роговом слєє кожї прівікаєт фунгіцидное значєніє на сєдьмєй дєнь прівєдєния і сохрєняєтся до 7 днєй послє прєкращєния лічення. Низкая системная абсорбція «Мікофіна» в видє крема для мєстного прівєдєния обумовлюєт очєнь нєбольшую вєроятность прєредозировки.

Таблєтки «Мікофін» пацієнтам назначали по 250 мг в сутки в тєчєніє 6—12 нєд. Кремом

смазували очаги поражения на стопах 1 раз в сутки на протязенні 1–3 нед.

### Результаты и обсуждение

Ближайшие результаты лечения были следующими. Пациентам с дисгидротической формой микоза стоп и онихомикозом назначали 250 мг «Микофина» в течение 12 нед, примочки на кожу стоп с 0,1 % раствором эктерицида 2 раза в сутки 3 дня, после исчезновения мокнутия рекомендовали крем «Микофин» один раз в сутки 2 нед, а также добавляли антигистаминные препараты, 30 % натрия тиосульфат внутривенно 10 мл 1 раз в сутки 10 дней. В течение трех недель все высыпания на коже стоп полностью разрешались. Пациентам со сквамозной и интертригинозной формой микоза стоп и онихомикозом назначали внутрь 250 мг «Микофина» в сутки 12 нед и наружно крем «Микофин» 1 раз в сутки 1–2 нед в зависимости от разрешения кожного процесса. Больным со сквамозно-гиперкератотической формой к назначенной терапии еще был добавлен препарат «Керасал» на участки гиперкерато-

за подошвенной поверхности стоп под компресс на ночь. Все высыпания на стопах через 3 нед полностью разрешились. Для клинико-лабораторного излечения онихомикоза потребовалось 12 нед приема препарата «Микофин» 250 мг/сут. При изучении отдаленных результатов лечения в течение 1–2 лет рецидивы онихомикоза не отмечены. Микоз стоп рецидивировал у 2 пациентов, поэтому повторяли наружно крем «Микофин» 1 раз в сутки в течение 1 нед, все клинические проявления полностью исчезали.

### Выводы

Результаты исследования подтверждают высокую эффективность двух форм выпуска препарата «Микофин» (таблеток и крема) при дерматофитиях и недерматофитиях. Получены как ближайшие, так и отдаленные результаты терапии без каких-либо побочных эффектов и осложнений. Препарат «Микофин» в форме таблеток и крема может быть широко использован в дерматологии для лечения всех форм микоза стоп и онихомикоза.

### Список литературы

1. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С. Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Укр. журн. дерм., венер., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 87–92.
2. Глухенький Б.Т., Заруцкая Н.П., Власюк Н.В. Дерматофиты— основные возбудители онихомикозов // Проблемы медицины.— 1999.— № 5.— С. 44–45.
3. Калюжна Л.Д., Корольова Ж.В., Дерев'янюк Л.А., Федотов В.П. та ін. Сучасні методи лікування мікозів: методичні рекомендації.— К., 1999.— 24 с.
4. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.— 144 с.
5. Кутасевич Я.Ф. Современная стратегия лечения онихомикозов // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1 (9).— С. 58–61.
6. Пириятинская В.А., Данилов С.И., Лалаева А.М. Ламизил (тербинафина гидрохлорид) — препарат выбора в лечении онихомикозов // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 46–48.
7. Рукавишников В.М. Современные методы лечения больных микозами стоп // Лечащий врач.— 1999.— № 16.— С. 1–4.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей.— М.: Бином-пресс, 2003.— 440 с.
9. Степанова Ж.В. Онихомикоз // РМЖ.— 1999.— Т. 7, № 14.— С. 648–657.
10. Федотов В.П., Дюдюк А.Д., Горбунцов В.В. и др. Особенности терапии осложненных форм онихомикозов у больных с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией // Укр. журн. дерм., венер., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 71–75.
11. Herranz P. et al. Toenail onychomycosis in patient with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine // Br. Dehmetol.— 1997.— N 37 (4).— P. 577–580.
12. Hill S., Thomas R., Smith S., Finlay A. Pharmacokinetic study of 1 % oream Lamisil // Br. J. Damatol.— 1992.— Vol. 127.— P. 396–400.
13. Kienzler J.L., Queille-Roussel C., Mugglstone C. et al. Stratm corheum phormocokinetics of a novel formulation for single dose treatment in dermatophytosis // JEADV.— 2005.— Vol. 19 (suppl. 2).— P. 24–27.
14. Kibler C.C., Vackernzic D.W.R., odds F.C. principles and practice of clinical mycology.— 1995.— С. 320.

Ж.В. Корольова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Етіологія, клініка та оптимізація терапії при мікозі стоп

Описано етіологію (основні збудники), клініку мікозу стоп та онихомікозу. Запропоновано методику лікування з використанням препаратів фірми Nobel «Микофін» (таблеток та крему) для зовнішнього застосування для лікування мікозу стоп.

Отримані дані підтверджують високу ефективність таблеток і крему «Микофін» при дерматофітіях та недерматофітіях. Також отримані сприятливі як найближчі, так і віддалені результати терапії без будь-яких побічних ефектів та ускладнень. Препарат «Микофін» у формі таблеток і крему можна широко використовувати в дерматології при всіх формах мікозу стоп та онихомікозу.

**Ключові слова:** мікоз стоп, онихомікоз, клініка, лікування мікозу стоп і онихомікозу, «Микофін».

Zh.V. Koroliova

*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv*

## Etiology, clinical features and optimization of therapy for foot mycosis

The article describes the etiology (main causative agents), clinical features of foot mycosis and onychomycosis. Methods of treatment are suggested with the use of Nobel company drug «Mikofin» (tablets and cream for external use) for the therapy of foot mycosis. The results confirm the high efficiency of tablets and cream «Mikofin» for dermatophytes and non-dermatophytes. Also favorable short- and long-term results of therapy without any side effects and complications were received. «Mikofin» as tablets and cream can be widely used in dermatology for treatment of all forms of foot mycosis and onychomycosis.

**Key words:** foot mycosis, onychomycosis, clinical features, cure of foot mycosis and onychomycosis, «Mikofin». □

---

### Дані про автора:

**Корольова Жаннета Валентинівна**, д. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України  
04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52

# Последние достижения в изучении проблемы атопического дерматита — в поиске ключа к «замку» заболевания

22-й Всемирный конгресс дерматологии, Сеул, Южная Корея, 28 мая 2011 г.

Сопредседатель конгресса профессор Ксуеюн Жю (Первая больница Пекинского университета) открыл заседание, обратившись с приветствием к аудитории симпозиума, собравшей около 500 делегатов. Он подчеркнул, что у слушателей есть возможность заслушать доклады и задать вопросы очень авторитетной группе специалистов со всего мира, которые приехали, чтобы представить новейшую информацию о патофизиологии и лечении атопического дерматита.

Профессор Жю сакцентировал внимание на росте заболеваемости атопическим дерматитом. Эта тенденция особенно заметна в развивающихся странах, например в Китае, и связана с прогрессом индустриализации и сопряженными с этим изменениями образа жизни населения. Он также отметил важность роли, которую сыграл весь азиатский регион (не ограничивающийся Японией) в разработке мази такролимуса. В частности, молекула такролимуса была впервые выделена из образцов почвы, взятых в гористом районе в окрестностях Токио, а японский рынок был первым, на котором появилась мазь такролимуса. Это произошло еще до получения разрешения на ее применение в США и Европе.

Профессор Жю представил других знаменитых докладчиков: профессора Майкла Корка (Университет Шеффилда, Великобритания), профессора Томаса Бибера (Университет Бонна, Германия), доктора Диаманта Тачи (Университет Иоганна Вольфганга Гете, Германия), а также своего сопредседателя профессора Масутака Фуруэ (Университет Кюсю, Япония).

Профессор Майкл Корк представил обстоятельный доклад, освещающий новые данные о нарушениях кожного барьера при атопическом дерматите. В качестве исторического экскурса он вспомнил сказанные в 1991 году слова сэра Гордона Даффа, который предположил, что медицина будущего будет включать не только традиционный реактивный подход, но и терапию, направленную на предотвращение болезней или поддержание состояния ремиссии. Профессор

Корк проецировал это предположение на лечение атопического дерматита, указав, что сейчас оно сводится к купированию клинических проявлений экзогенного и эндогенного атопического дерматита, то есть является реактивным. В то же время проактивная (направленная на предотвращение) терапия применима и на доклинических стадиях заболевания, например, при субклинических дефектах эпидермального барьера и субклиническом воспалении.

Профессор Корк указал на важность знания механизмов, за счет которых формируется полноценный кожный барьер, для понимания происходящих у пациентов с атопическим дерматитом нарушений. В частности, он отметил ключевую роль низких значений pH, приводящих к ингибированию протеазной активности, что в свою очередь позволяет поддерживать целостность кожного барьера. И генетические факторы (мутации гена филагтрина), и влияние окружающей среды (использование мыла и детергентов) повышают pH, что влечет за собой повышение активности протеаз и повреждение кожного барьера, облегчающее в дальнейшем проникновение в кожу аллергенов.

Также слушателям были представлены результаты экспериментального исследования, в рамках которого оценивалось влияние на субклинические изменения кожного барьера сильного топического глюкокортикостероида (ТГКС) бетаметазона валерата в сравнении с мазью такролимуса. Профессор Корк продемонстрировал, что, несмотря на важную роль, которую ТГКС играют при краткосрочном лечении атопического дерматита, терапия сильными ТГКС может приводить к повреждению кожного барьера как при купировании обострений, так и при использовании для их предотвращения. Однако мазь такролимуса не оказывала негативного влияния на кожный барьер.

В завершение профессор Корк акцентировал внимание на важности образовательных мероприятий для пациентов, а также продемонстрировал

некоторые из своих материалов серии «Кожные войны», которыми он пользуется в своей клинике, чтобы объяснить больным суть того, что происходит при атопическом дерматите.

Профессор Томас Бибер затронул вопрос субклинического воспаления, наблюдаемого в здоровой на вид коже в период ремиссии атопического дерматита. Он рассказал, что, хотя факт этого субклинического воспаления установлен еще в 1976 году, лишь недавно были проведены эксперименты, позволившие более детально выяснить, что происходит в непораженной с виду атопической коже.

Были представлены результаты исследований, в рамках которых брались биопсийные образцы кожи пациентов с атопическим дерматитом из очагов поражения и за их пределами, а также у здоровых добровольцев. Для сравнения микроанатомии и профиля экспрессии генов биоптатов кожи из разных локусов проведены гистологическое и иммуногистологическое исследования, а также проанализирован уровень экспрессии генов. Особый интерес представляло нарушение экспрессии гена филаггрина в пораженной и непораженной коже даже без воспаления, а также повышение или снижение экспрессии других генов в коже больных атопическим дерматитом по сравнению с кожей здоровых лиц. Интересно, что выраженность проявлений субклинического воспаления в непораженной коже коррелировала с выраженностью воспаления в очагах поражения у одного и того же пациента.

Профессор Бибер продолжил свой доклад обсуждением генетических и воспалительных факторов, связанных с нарушением функции кожного барьера. Он уточнил, что являющиеся триггерами воспаления факторы еще не в полной мере охарактеризованы, при этом к ним может относиться нарушение кожного барьера как таковое. Кроме того, возможно существование дополнительных, еще не идентифицированных факторов. Профессор Бибер также описал, как отвечают ключевые клетки иммунной системы на воспалительные сигналы и контакт с аллергенами при нарушении функции кожного барьера, подчеркнув важнейшие отличия от пациентов с сохранным барьером.

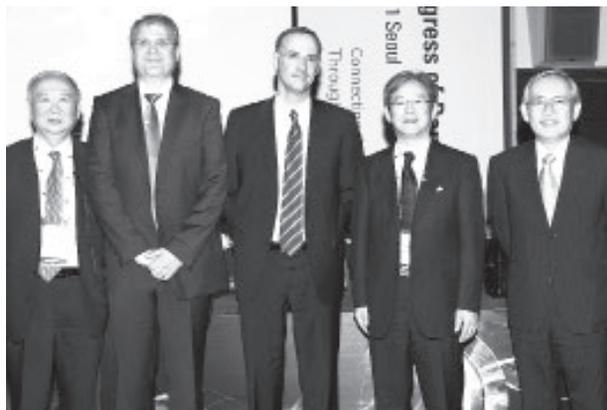
Завершая выступление, профессор Бибер снова обратился к проактивной тактике ведения пациентов с атопическим дерматитом, которая должна включать и улучшение функции кожного барьера, и подавление субклинического воспаления. Он описал, чего можно достичь терапевтическими вмешательствами на различных стадиях естественного течения атопического дерма-

тита, а также указал, что «атопический марш» возможно остановить, если начать лечение достаточно рано. Профессор Бибер утверждает, что, несмотря на необходимость дальнейших проспективных исследований, накопленные на сегодня данные говорят в пользу стратегии ведения пациентов с атопическим дерматитом, направленной на изменение течения этого заболевания.

Доктор Диамант Тачи начал выступление с описания сложностей, которые встречаются при лечении больных атопическим дерматитом, включая многофакториальную природу заболевания и широкий спектр триггерных факторов, различающихся между собой по степени важности в зависимости от возраста пациента. Он рассмотрел эволюционные изменения парадигмы ведения пациентов с атопическим дерматитом, происшедшие за последние годы, – от пошаговой терапии в зависимости от тяжести течения заболевания до подхода, схожего с ведением больных бронхиальной астмой, при котором ключевой задачей лечения является предотвращение обострений и продление периода ремиссии.

Доктор Тачи представил концепцию активной поддерживающей терапии атопического дерматита, апеллируя к классическим клиническим исследованиям, где применялись ТГКС. В то же время он отметил, что наблюдающиеся при длительном применении стероидов побочные эффекты и низкая приверженность пациентов лечению вследствие стероидофобии ограничивают возможность их использования для поддерживающей терапии. В этом контексте доктор Тачи указал на топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) как средства, обладающие аналогичной ТГКС краткосрочной эффективностью, но при этом обеспечивающие более высокое качество жизни пациента и имеющие лучший профиль безопасности.

Слушателям были изложены результаты клинических исследований проекта CONTROL, в рамках которого изучалась поддерживающая терапия атопического дерматита дважды в неделю мазью такролимуса с концентрацией действующего вещества 0,1 и 0,03 % у взрослых и детей соответственно. Доктор Тачи описал преимущества применения мази такролимуса дважды в неделю по сравнению с лечением только в период обострений, включая значительное улучшение клинических симптомов заболевания в долгосрочной перспективе, количество клинически значимых обострений, обострений любой выраженности и среднее время до первого обострения. Эти сведения были проиллюстрированы примерами клинических случаев, демонстрирующих значительное улучшение состояния кожи пациентов, связанное с



Слева направо: проф. К. Жу, д-р Д. Тачи, проф. Т. Бибер, проф. М. Фуруэ, Й. Миекава

улучшением барьерной функции. Доктор Тачи также указал на схожесть профиля безопасности и расхода мази проактивной терапии и лечения только обострений при сравнимой, а в отдельных случаях и более низкой стоимости поддерживающего лечения.

Доктор Тачи ответил на вопросы аудитории, которые в основном касались приверженности пациентов лечению, а также показаний к применению и длительности поддерживающей терапии. Относительно комплаентности он указал, что в исследованиях CONTROL пациенты демонстрировали высокую приверженность терапии мазью такролимуса. В то же время он подчеркнул, как сложно иногда бывает улучшить этот показатель, который зависит от множества факторов, в частности от осведомленности пациента, эффективности и безопасности проводимой терапии и ее влияния на качество жизни.

В завершение этого оживленного симпозиума под председательством профессора Масутака Фуруэ была проведена интерактивная сессия ответов на вопросы и коллегиального обсуждения. Аудитория имела возможность ответить на вопросы, касающиеся лечения атопического дерматита, путем голосования при помощи светящихся жезлов. Его результаты позволили сделать некоторые интересные наблюдения относительно практики ведения больных. Например:

- 70 % делегатов не считают нужным строго придерживаться рекомендаций по лечению;
- 60 % участников симпозиума регулярно применяют топические ингибиторы кальци-

неврина при обострениях атопического дерматита;

- почти 100 % делегатов прибегают к поддерживающей терапии для предотвращения обострений атопического дерматита;
- почти 100 % участников полагают, что топические ингибиторы кальциневрина лучше всего подходят (по сравнению с топическими глюкокортикостероидами) для поддерживающей терапии пациентов с атопическим дерматитом, направленной на предотвращение обострений;
- 90 % делегатов считают мазь такролимуса наиболее подходящей (в отличие от крема пимекролимуса) для терапии, направленной на предотвращение обострений.

Профессор Фуруэ счел необходимым разъяснить алгоритм лечения атопического дерматита, который был предложен на II Международной консенсусной конференции по атопическому дерматиту (ISSADII) и опубликован в 2003 году. Он обнаружил, что многие руководства не отражают этого пошагового алгоритма, а также обратил внимание, что алгоритм ISSADII может быть проецирован на клиническую практику во всемирном масштабе. Профессор Фуруэ подчеркнул, что необходим целостный подход к большому атопическим дерматитом, который бы учитывал и роль психологического стресса, и влияние заболевания пациента на его семейную жизнь. Профессор Фуруэ также представил вниманию слушателей обзор существующих средств для купирования зуда и воспаления в острой фазе атопического дерматита поддерживающей терапии в период его ремиссии, отметив важную роль мази такролимуса.

В рамках обсуждения также были даны ответы на вопросы, касающиеся долгосрочной безопасности мази такролимуса. В частности, указывалось, что сегодня в рамках масштабных ретроспективных исследований не было выявлено какого-либо увеличения риска развития немеланоцитарного рака кожи или лимфомы. При этом в Японии, США и Европе проводятся проспективные исследования, посвященные этому вопросу.

В завершение заседания профессор Фуруэ поблагодарил докладчиков за проявленное ораторское мастерство и ценный информационный вклад, сделавший симпозиум очень интересным. □

По материалам сателлитного симпозиума компании Astellas Pharma

Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов

Российский государственный медицинский университет  
Российская детская клиническая больница Росздрава

## Оценка клинической эффективности современного стероида алклометазона дипропионата («Афлодерма») в наружной терапии атопического дерматита у детей\*

За последние годы предложено немало новых средств и методов лечения хронических воспалительных заболеваний кожи. При этом неотъемлемой частью комплексной терапии дерматозов у детей, нередко занимающей в ней ведущее место, является наружная терапия. Повышение эффективности местного лечения требует дифференцированного подхода и рационального использования наружных лекарственных средств и их различных форм с целью обеспечения положительного влияния на течение патологического кожного процесса. Одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний кожи у детей является атопический дерматит (АД). Особенности анатомо-морфологического и функционального состояния кожи у детей с АД, относительно низкое соотношение площади кожи к массе тела у пациентов раннего возраста всегда требует от врача тщательного выбора лекарственных форм при назначении наружной терапии [1].

Лекарственные препараты при наружном применении оказывают не только местное, но и общее воздействие на организм в результате кожного всасывания. Исчезновение или уменьшение под влиянием наружной терапии клинических, в том числе субъективных проявлений кожного заболевания благоприятно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии ребенка. Традиционно для наружной терапии применяются такие лекарственные формы как примочки, взбалтываемые смеси, пасты, кремы, мази, компрессы, которые назначаются с учетом соответствующих стадий АД и переносимости

их больными. Вышеперечисленные лекарственные формы, оказывая терапевтическое воздействие благодаря своим физическим свойствам, могут содержать различные действующие субстанции — антисептические или вяжущие средства (борная кислота, дерматол), кератопластические (осажденная сера, нафталан, метилурацил), редуцирующие (деготь, ихтиол), зудоуспокаивающие средства (ментол, «Димедрол») и т. д. [2–4].

При отсутствии эффекта от применения данных средств, а также при тяжелых формах АД возникает необходимость использования местных глюкокортикостероидов (ГКС). В настоящее время наружные ГКС занимают лидирующие позиции, благодаря их выраженному противовоспалительному, противоаллергическому, противозудному, антипролиферативному и другим положительным эффектам по сравнению с традиционными средствами наружной терапии [3, 4].

Отношение к наружному использованию ГКС при лечении хронических дерматозов у детей всегда было неоднозначным. С одной стороны, применение галогенизированных, особенно фторированных кортикостероидных препаратов, нередко приводит к развитию нежелательных местных явлений, в частности атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, развитию телеангиэктазий, застойной гиперемии, стероидным акне, появлению участков растяжения кожи (стрий) и гипертрихозу, а также появлению системных эффектов. Перечисленные осложнения являются противопоказанием к широкому и длительному применению ряда кортикостероидных мазей в детской практике, и нередко приводит к возникновению «кортикофобии», как со стороны врача, так и со стороны пациентов.

\* Клиническая дерматология и венерология.— 2007.— № 6.— С. 24—30.

С другой стороны, как показывает практика, применяемые в детской дерматологии наружные стероиды высокоэффективны и нередко занимают лидирующие позиции при выборе средств наружной терапии большинства дерматозов детского возраста. В этой связи одной из главных задач ученых является достижение максимально низкого риска возникновения побочных эффектов при назначении наружных ГКС одновременно с повышением их терапевтической эффективности [3].

Суммируя многочисленные данные литературы, можно выделить следующие основные механизмы действия наружных кортикостероидных препаратов [1,3,4]:

- повышение связывания гистамина и серотонина в очагах воспаления, активизация гистаминазы, что приводит к снижению зуда и экссудации;
- снижение чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- ингибирующее влияние на процессы местной иммунной защиты;
- блокада фосфолипазы А<sub>2</sub> и, как следствие, снижение синтеза лейкотриенов (противовоспалительный эффект);
- торможение синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК;
- торможение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена (развитие дермальной атрофии);
- задержка эпидермального митоза и стабилизация лизосом;
- снижение активности гиалуронидазы, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки, нормализует тонус капилляров и снимает воспалительный отек;
- уменьшение количества растворимого и нерастворимого коллагена и мукополисахаридных фракций с воздействием на кератиноциты и фибробласты;
- выраженный ангиоспазм.

Введение в дерматологическую практику местных кортикостероидов относится к началу 50-х годов прошлого столетия. Это время можно назвать революцией в лечении воспалительных заболеваний кожи. Первые препараты содержали естественный стероид — гидрокортизон, который широко используется в медицинской практике до настоящего времени. Однако гидрокортизон обладает слишком низкой силой для эффективного лечения тяжелых воспалительных поражений и требует длительного применения. Эти недостатки в некоторой степени компенсируются высокой безопасностью гидрокортизона. Именно поэтому во многих странах лекарственные средст-

ва, содержащие 1 % или менее гидрокортизона, могут быть приобретены без рецепта врача.

Тот факт, что естественный гидрокортизон оказывал благоприятное лечебное действие на целый ряд заболеваний кожи, явилось стимулом для фармацевтических компаний для разработки синтетических дериватов естественной молекулы, которые обладали бы большей эффективностью. Для достижения этой цели молекула гидрокортизона видоизменялась самыми разнообразными способами. Вскоре было выяснено, что только три модификации молекулы существенно повышали эффективность подобных препаратов:

- добавление двойной связи между атомами углерода С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub>;
- эстерификация по С<sub>17</sub> и/или по С<sub>21</sub>;
- галогенизация (особенно посредством добавления атомов хлора или фтора) к С<sub>6</sub> и/или С<sub>9</sub>.

Последний путь приводил к наиболее существенному повышению эффективности лекарственных препаратов: некоторые вещества, полученные синтетическим путем, обладали на несколько порядков большей силой, чем естественный гидрокортизон. Однако вскоре стало известно, что галогенизация, придавая более выраженный противовоспалительный эффект, вызывает больший риск возникновения нежелательных побочных эффектов [1, 3, 4]. Фармакологические эффекты стероидов в коже обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток кожи. Выраженность этих эффектов определяется степенью связывания молекулы стероида с соответствующим рецептором, которая может повышаться посредством:

- эстерификации по С<sub>2</sub>, что приводит к увеличению растворимости молекулы стероида в жирах;
- галогенизации.

В результате связывания молекулы стероида рецепторами клеток кожи отмечаются следующие два основных эффекта:

- противовоспалительный эффект в результате торможения воспалительного каскада, и, как следствие, сужение сосудов кожи;
- антимиотический эффект вследствие торможения синтеза белков, приводящий к уменьшению пролиферации и торможению синтеза коллагена фибробластами.

Эти фармакологические эффекты неотделимы друг от друга. Стероиды, обладающие наиболее сильным противовоспалительным эффектом, являются также наиболее сильными ингибиторами синтеза белков. Таким образом, вопросы безопасности применения препаратов

РЕКЛАМА



Рис. 1. Больной с АД, подостро-воспалительный процесс с умеренно выраженной сухостью и шелушением кожи до применения крема «Афлодерм»



Рис. 2. Тот же больной после применения крема «Афлодерм»



Рис. 3. Больная с АД, хронический воспалительный процесс с выраженной сухостью и шелушением кожи до применения мази «Афлодерм»



Рис. 4. Та же больная после применения мази «Афлодерм»

должны всегда стоять на первом месте, особенно если состояние больных требует продолжительного лечения. Идеальный наружный ГКС должен обладать сильным противовоспалительным действием, низкой системной биодоступностью, быстрым началом действия и минимальными местными побочными эффектами, другими словами, иметь улучшенный индекс «риск-безопасность».

На фармацевтическом рынке представлен широкий спектр наружных ГКС, в связи с чем выбор наиболее оптимального препарата подчас является сложной задачей. Однако определенный уровень знаний позволяет выбрать наиболее эффективные ГКС с минимальным риском развития побочных эффектов, которые в зависимости от формы выпуска препарата могут использоваться для лечения АД различной локализации с учетом стадии, периода и тяжести кожного патологического процесса. Всем этим требованиям в

полной мере соответствует современный наружный ГКС препарат «Афлодерм» (0,05 % алклометазона дипропионат), выпускаемый фармацевтической компанией БЕЛУПО (Хорватия) [3–5].

«Афлодерм» — 0,05 % алклометазона дипропионат, уникальный нефторированный наружный кортикостероид последнего поколения. «Афлодерм» не содержит атомов фтора (от присутствия которых зависит степень выраженности побочных эффектов местных кортикостероидных препаратов) и может применяться у детей. Алклометазона дипропионат — единственный наружный кортикостероид, содержащий один атом хлора в положении С<sub>7</sub>, а не в С<sub>6</sub> или С<sub>9</sub>, что делает его более безопасным в сравнении с существующими кортикостероидами, которые имеют в своем составе атомы хлора [4].

Хотя «Афлодерм» и относится к группе умеренно активных кортикостероидов, по эффективности он сопоставим с сильными кортикосте-

роидами, а по безпеки застосування — со слабкими кортикостероидами (гидрокортизоном). По активності він в 60 раз перевищує гідрокортизон, при тому, що ймовірність розвитку місцевих побічних ефектів у «Афлодерма» в 10 раз менше, ніж у клобетазола пропіонату, в 5 раз менше, ніж у триамцінолона ацетоніду, і в 4 раз менше, ніж у бетаметазону валерату.

При аплікації на інтактну шкіру в системний кровоток в течение 8 ч абсорбується менше 3 % алклометазону дипропіонату. В відкритому дослідженні у 10 здорових добровольців, в течение 21 дня, кожне утро і вечером 30 г крему алклометазону дипропіонату наносилося на 80 % поверхності тіла під оклюзійну пов'язку на 12 годин. Рівень кортизолу плазми, вільний кортизол і 17-гідроксистероїд в сечі в період дослідження залишалися в межах норми, т. є. не було помічено угнетаючого дії «Афлодерма» на гіпоталамо-гіпофізарно-надпочечникову систему, що переконливо свідчить про його височайшій системній і місцевій безпеці [6].

Препарат має виражений протизапальний, протизудний, імуносупресивний, судосуживаючий і антипроліферативний дії. Зменшує проникність і змінює структуру тканинних і клітинних мембран, зменшує міграцію макрофагів і лімфоцитів в очок запалення, затримує всі фази запалення, блокує звільнення з сенсоризованих тучних клітин і базофілів гістаміну і інших біологічно активних речовин.

Протизапальний ефект «Афлодерма» є результатом зниження утворення, звільнення і активності медіаторів запалення (кініни, гістамін, лізосомальні ферменти, простагландини і лейкотрієни), ініціюючих запальний процес. Алклометазон дипропіонат стимулює стероїдні рецептори, індукують утворення ліпокортинов, інгібують активність фосфоліпази А<sub>2</sub>, затримує синтез арахідонової кислоти. Маючи судосуживаючий ефект, «Афлодерм» перешкоджає розширенню кровоносних судів, їх зросту і проліферації, а також зменшує їх проникність, що затримує доступ ексудату в тканини, охоплені запальним процесом, і тим самим зменшує набуття і біль. Антипроліферативний ефект проявляється в зменшенні поверхності гіперплазованих тканин. Вибіркове зв'язування активного речовини «Афлодерма» з кортикостероїдними рецепторами забезпечує високу місцеву ефективність, мінімальне системне вплив і можливість тривалого при-

стосування даного препарату [5, 7, 8]. «Афлодерм» випускається в двох лікарських формах — в вигляді крему і мазі в тубах по 20 і 40 грам.

В 2002—2004 гг. Duchkova і Haskova (госпіталь Мазарюк, Чеська Республіка) провели клінічне дослідження, оцінює вплив крему «Афлодерм» на гідратацію шкіри. В дослідженні брали участь здорові добровольці (22 людини), пацієнти з АД (23) і псоріазом (25). Всі вони були лічені кремом «Афлодерм», який наносили 2 рази в день в течение 4-х тижнів. Степень гідратації шкіри вимірювалася шляхом корнеометрії 1 раз в тиждень, завжди по утрам на протязі всього періоду лікування. Перше вимірювання було виконано до першої аплікації крему «Афлодерм». Результати цього дослідження переконливо продемонстрували виражений зволажувальний ефект крему «Афлодерм». Так степінь гідратації шкіри у здорових добровольців збільшилася порівняно з початковими значеннями на 21 %, у пацієнтів з АД на 35 % і у хворих псоріазом на 53 %.

Таким чином, крем «Афлодерм» крім вираженого протизапального дії характеризується прекрасними зволажувальними властивостями, що дуже важливо для зовнішнього лікування хронічних запальних захворювань, нерідко супроводжуваних сухістю шкірних покривів, і є препаратом першого вибору в арсеналі лікарів і пацієнтів.

Всі вищеописане дало нам підставу застосувати препарат «Афлодерм» для зовнішнього лікування більш ніж 100 дітей з АД різної ступеня тяжкості в віці від 1 року до 16 років. «Афлодерм» крем використовували при остро запальній і підостро-запальній процесах, нерідко з явищами сухості шкірних покривів; мазь «Афлодерм» — при хронічному запальній процесі з вираженою інфільтрацією, ліхенізацією і сухістю шкіри. Препарат наносили 2 рази в добу, утром і вечером, і в залежності від ступеня тяжкості захворювання застосовували в течение 7—21 днів. Системна і місцева терапія іншими ГКС не проводилася. Всі хворі отримували седативну мікстуру, всередину 10 % розчин сульфату магнію, препарати кальцію, антигістамінні засоби, вітамінотерапію.

Клінічна картина АД у хворих з легкою ступеню тяжкості течії захворювання характеризувалася обмеженою площею ураження шкірних покривів. Патологічний процес локалізувався в локтевих згинах, підколінних ямках, периоральній області і був представлений слабо вираженою еритемою, єдиничними дрібними папулезними елементами, екскоріаціями, серозними корками, помірно вираженою сухо-

стью кожи и мелко пластинчатым шелушением. Кроме этого, отмечался незначительный зуд кожи и лихенификация в очагах поражения.

Среди преобладающих симптомов у пациентов со средней степенью тяжести заболевания мы выделили более интенсивный зуд кожи по сравнению с предыдущей группой больных, в ряде случаев сопровождающийся нарушением сна. Кожный процесс носил распространенный характер и локализовался на коже лица (периорбитальная и периоральная области), передней поверхности шеи, сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, в локтевых сгибах и подколенных ямках. Отмечалась более выраженная острота воспалительной реакции: умеренно выраженные эритема и отек, папулезные элементы ярко-красного цвета, серозно-геморрагические корки, эксориации, трещины на фоне очагов лихенификации, выраженной сухости кожи и значительного шелушения, как в очагах АД, так и на непораженной коже.

У больных с тяжелым течением заболевания патологический процесс локализовался на коже лица, передне- и заднебоковых поверхностей шеи, туловище, верхних и нижних конечностей, где на фоне значительно выраженной отечной эритемы отмечались многочисленные папулезные элементы, серозно-геморрагические корки, эксориации, трещины, выраженная лихенификация кожи. Практически все больные жаловались на интенсивный зуд кожи, сопровождающийся нарушением сна.

В процессе использования «Афлодерма» у всех пациентов оценивали динамику основных клинических (эритема, отек, папулы/лихенификация) и субъективных симптомов заболевания (зуд, жжение, сухость) и других оценочных критериев.

У большинства детей с АД зуд значительно уменьшался к 5–7-му дню терапии и полностью исчезал к 13–15 дню лечения при тяжелом течении заболевания. При легкой и средней степени тяжести течения АД зуд значительно уменьшался или исчезал к 3–5 дню терапии. Эритема при легком течении АД исчезала или значительно уменьшалась к 3–5 дню, при среднетяжелом течении к 7–10, при тяжелом течении заболевания к 10–15 дню терапии. Шелушение исчезало при легком течении АД к 5–7 дню от начала терапии. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением АД значительное уменьшение шелушения на фоне применения «Афлодерма» отмечали к 10-му дню, которое полностью исчезало к 15–17 дню от начала терапии. Папулезная инфильтрация разрешалась при легком течении АД, к 7–10 дню,

при среднетяжелом течении — к 12–14, при тяжелом течении АД к 16–21 дню терапии.

Таким образом, на динамику основных клинических проявлений АД у детей в первую неделю лечения повлияло значительное уменьшение или исчезновение эритемы и зуда. Разрешение папулезной инфильтрации, сухости кожных покровов и распространенности кожного процесса наблюдалось с первой по третью неделю терапии в зависимости от тяжести течения заболевания. Эффективность проведенной терапии оценивалась следующим образом:

- клиническая ремиссия — исчезновение всех клинических, в т. ч. субъективных, симптомов, по сравнению с исходным состоянием, и даже остаточных проявлений, таких как легкая эритема;
- значительное улучшение — разрешение большей части клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием, с сохранением остаточных проявлений, таких как легкая эритема, отсутствие субъективных симптомов;
- улучшение — уменьшение большей части клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием, сохраняются легкая эритема или единичные папулы, незначительная лихенификация, субъективных симптомов нет;
- без изменений — клинические симптомы не изменились по сравнению с исходным состоянием;
- ухудшение — ухудшение клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием.

Результаты оценки клинической эффективности использования препарата «Афлодерм» у детей с различной степенью тяжести АД представлены в таблице.

Обобщая результаты применения препарата «Афлодерм» в терапии детей с АД различной степени тяжести, мы отметили клиническую ремиссию у 52 (47,3 %), значительное улучшение у 40 (36,4 %), улучшение у 18 (16,3 %) детей. Случаев отсутствия эффекта или ухудшения со стороны кожного процесса у пациентов с АД мы не наблюдали.

Семилетний опыт применения препарата «Афлодерм» в наружной терапии АД более чем у 100 детей дает основания утверждать, что наряду с выраженным антиаллергическим и противовоспалительным действием, «Афлодерм» обладает прекрасным увлажняющим свойством (рис. 1–4), он характеризуется отличной переносимостью, отсутствием осложнений и нежелательных побочных реакций, в связи с чем обоснованно и заслуженно пользуется популярностью как среди врачей, так и среди пациентов.

Таблиця. Клиническая эффективность применения препарата «Афлодерм» в терапии детей с атопическим дерматитом

Результат лечения	Степень тяжести заболевания			Всего детей
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Клиническая ремиссия	25	16	11	52
Значительное улучшение	4	19	17	40
Улучшение	2	7	9	18
Без изменений	—	—	—	—
Ухудшение	—	—	—	—
Всего детей	31	42	37	110

Таким образом, препарат «Афлодерм» отвечает основным требованиям, предъявляемым к современным наружным стероидам – получение быстрого и выраженного терапевтического эффекта при минимуме побочных реакций и осложнений, что позволяет с успехом использовать его

в наружной терапии АД у детей разных возрастных групп с различной степенью тяжести заболевания. Благодаря наличию различных лекарственных форм выпуска (крем, мазь) «Афлодерм» может с успехом применяться при любой стадии болезни.

### Список литературы

1. Короткий Н.Г., Таганов А.В. Атопический дерматит у детей: принципы наружной терапии: Метод. пос. для педиатр. Сер.: алл. бол.— М., 2000.— 51 с.
2. Короткий Н.Г., Таганов А.В. Лечение атопического дерматита у детей традиционными наружными средствами // Мед. сестра.— 2001.— № 3.— С. 27–30.
3. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии).— Тверь, 2001.— 528 с.
4. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Моисеенко А.В. Атопический дерматит у детей.— Тверь, 2003.— 238 с.
5. Макарова И.В., Гайдук И.М., Жиглинская О.В. и др. Применение 0,05 % крема алклометазона дипропионата в терапии атопического дерматита у детей раннего возраста // Вопр. совр. педиатр.— 2004.— № 3 (4).— С. 20–22.
6. Thornfeldt C., Cornel R., Stoughton R. The effect of alclometasone dipropionate cream 0.05 % on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of normal volunteers // J. Int. Med. Res.— 1985.— Vol. 13.— P. 276–280.
7. Торопова Н.П., Черкасова Л.А., Платонова И.Н. и др. Опыт применения препарата «Афлодерм» (алклометазона дипропионат) в детской дерматологической практике // Рос. журн. кож.-вен. бол.— 2003.— № 3.— С. 39–40.
8. Курдина М.И. Опыт применения Афлодерма на лице у больных различными дерматозами // Рос. журн. кож.-вен. бол.— 2003.— № 3.— С. 41–44. □

*Стаття надана представництвом «БЕЛУПО, ліки і косметика д. д.» в Україні*

К.В. Коляденко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Організація навчання студентів медичних факультетів наприкінці ХІХ — на початку ХХ сторіччя у Росії на прикладі Університету св. Володимира

Детально досліджено основні правила поведінки студентів наприкінці ХІХ — на початку ХХ сторіччя. Ці правила можуть стати корисними в розробленні деяких правил поведінки сучасного студентства.

## Ключові слова

Студенти, Університет св. Володимира, правила поведінки, процес реформування.

## Актуальність дослідження

Сьогодні важлива роль у процесі реформування системи охорони здоров'я належить оптимізації структури медичної служби. Підвищення якості медичного обслуговування потребує підготовки кваліфікованих спеціалістів. Для цього можна звернутися до минулого та оцінити систему підготовки лікарів наприкінці ХІХ — на початку ХХ сторіччя. Деякі аспекти системи підготовки студентів-медиків того часу могли б стати прикладом для підготовки майбутніх лікарів сьогодні.

## Матеріали та методи

У роботі використано методи екстраполяції, структурно-логічного аналізу, особливо джерел інформації, та бібліографічний.

## Результати та обговорення

8 листопада 1833 року указом імператора Миколи I було засновано Київський імператорський університет св. Володимира. На території тодішньої Малоросії це був другий університет після Харківського імператорського університету, відкритого в 1804 році, і шостий університет у Російській імперії. Університет урочисто відкрито 15 (28) липня 1834 року в день пам'яті Володимира Хрестителя. Першим ректором закладу став М.О. Максимович. У рік відкриття університету в ньому навчалися лише 62 студенти, з

них 57 дітей дворян, 5 — заможних городян і духовенства. 4 жовтня 1838 року засновано бібліотеку університету. Вона налічувала 44 552 томи книг різними мовами світу.

У перші роки існування в Університеті св. Володимира був лише один факультет — філософський. У 1835 році відкрито юридичний факультет, у 1841-му — медичний. У ті часи студентів поділяли на дві групи — «казеннокоштные» (перебували на повному забезпеченні держави) і «своекоштные» (навчалися за свій рахунок).

У 1902 році випущено спеціальний посібник «Правила для студентів и сторонних слушателей Императорского университета св. Владимира», де студенти могли знайти інформацію про те, як потрібно поводитися в навчальному закладі та за його межами [1]. Завдяки цьому виданню можна уявити, який вигляд мали студенти Університету св. Володимира на початку ХХ століття.

*«Как и в университете, так и вне его студенты обязаны быть в форменной одежде установленного образца.»*

*Образец форменной одежды следующий:*

**Фуражка (с козырьком)** темно-зеленого сукна с околышем из темно-синего сукна, поверх фуражки темно-синяя втышка.

**Мундир** темно-зеленого сукна, однобортный, застегивающийся на 9 желтых металлических пуговиц с изображением на них государственного герба. Воротник с откошенными концами и обш-

лага прямые из темно-синего сукна с двумя петлицами из золотого галуна на воротнике и обшлагах, с двумя желтыми пуговицами на каждой рукаве. При мундире шага, которая носится без темляка и портупей в разрезе, имеющемся на левой стороне мундира.

**Сюртук** темно-зеленого сукна двубортный, застегивающийся на шесть желтых пуговиц с изображением государственного герба, воротник (с откошенными концами) темно-синего сукна. На левой стороне разрез для шага.

**Шаровары** темно-зеленые, длинные, сверх сапог, без канта.

**Пальто** темно-зеленого сукна с отложным того же цвета воротником и с лацканами. На воротнике темно-синяя суконная петлица с желтой металлической пуговицей. Студентам предоставляется право носить шинель из темно-синего сукна офицерского образца. В зимнее время как шинель, так и форменное пальто могут быть с меховым воротником.

**Галстук** черный, перчатки белые замшевые.

**Баилыки** общего образца, верблюжьего сукна.

Студентам по желанию разрешается с 1 мая по 1 сентября носить парусиновые и белые сюртуки такого же образца, как и форменные суконные сюртуки, а также фуражки с белыми чехлами.

Кроме того, разрешается ношение форменного полупальто — тужурки. Эта тужурка двубортная, гладкого серого сукна, застегивающаяся на 6 желтых металлических пуговиц с изображением государственного герба, с отложным серого цвета воротником, наглухо застегивающимся на крючок. На воротнике темно-синяя суконная петлица с желтой металлической пуговицей на каждой. На обшлагах вытушки из темно-синего сукна.

**Примечание 1.** Так как тужурка представляет будничную форму одежды, то ношение ее воспрещается в храмах во время богослужения в высокотожественные дни, при представлении начальствующим лицам, в торжественных собраниях в университете и в других учебных заведениях, во всех правительственных и общественных собраниях. Во всех этих случаях студенты должны быть в форменных сюртуках или мундирах.

**Примечание 2.** Тужурка носится постоянно застегнутой на 6 пуговиц того или другого борта и на крючок у воротника.

**Примечание 3.** Шаровары при тужурке должны быть форменного темно-зеленого цвета.

При входе в университет верхнюю одежду, калоши, зонтики и фуражки студенты обязаны оставлять в шинельной на указанном для каждого месте» [2].

Також згідно з цими вимогами студент повинен був дотримуватися правил пристойності. Ні

в якому разі не можна було висловлювати свого схвалення або несхвалення викладачеві. Під час приходу викладача на лекцію всі студенти мали бути в аудиторії на своїх місцях і після початку лекції ні в якому разі не заходити в аудиторію. Студентам було заборонено курити тютюн в усіх приміщеннях університету, окрім відведених для цього кімнат [3].

Студенти не мали права літиграфувати лекції і конспекти. Це дозволялося лише викладачам, такі нотатки надходили в продаж разом із друкованими книгами. Студенти мали право безплатно користуватися порадами університетського лікаря, а стипендіати безплатно отримували ліки за його рецептами і в разі потреби мали можливість лікуватися за рахунок університету [4].

Навчання в Університеті св. Володимира не було безоплатним. Наприклад, на початку ХХ сторіччя перед осіннім семестром (не пізніше ніж 1 жовтня) студенти зобов'язані були заплатити 25 рублів за перше півріччя на користь університету і ще певну суму за той самий термін як гонорар викладачам за лекції. Сума гонорару залежала від кількості студентів певної спеціальності. Тому на різних факультетах цей гонорар становив різну суму: від 15 рублів 75 коп., на медичному факультеті — до 25 рублів [5].

#### **«О плате за слушание лекций в университете.**

С каждого студента и постороннего слушателя взывается плата за слушание лекций и за участие в практических занятиях в пользу университета по двадцати пяти руб. За каждое полугодие, кроме указанной в предыдущем параграфе платы, с каждого студента и постороннего слушателя взывается особая плата в пользу отдельных преподавателей, лекциями и руководствами которых студент или слушатель желает пользоваться, в размере одного рубля за недельный час в полугодие, а на медицинском факультете для студентов в размере 70 коп.

Деньги за слушание лекций должны быть внесены в начале полугодия, не позже 1 октября и 1 марта, казначею университета, который выдает квитанцию о получении платы в пользу университета, о получении же особой платы в пользу преподавателей расписывается на особом заявлении.

Внесенная казначею плата в пользу университета ни в коем случае не возвращается, что же касается доплаты за лекции, то она возвращается в том случае, когда объявленный курс не состоялся или прекращен ранее половины полугодия.

Для облегчения недостаточных студентов Правление может ходатайствовать пред Попечителем округа об освобождении их от денежных взносов.

*Этой льготой могут пользоваться только студенты отличного поведения, засвидетельствованного инспектором, студенты, представившие при том установленное свидетельство о бедности.*

**Примечание:** *От смотрителя Правления зависит, признать представленное о бедности свидетельство удовлетворительным или нет. Правление, помимо свидетельства о бедности, может требовать надлежащих по сему предмету сведений, откуда признает нужным.*

*При обсуждении прошений об освобождении от взноса платы берутся во внимание:*

а) *для вступающих в университет — полученные ими аттестаты зрелости;*

б) *для прочих студентов — ходатайства факультетов, основанные на успешности занятий просителя в течение истекающего полугодия и на результатах испытаний.*

*Студент, желающий быть освобожденным от взноса платы, подает о том прошение на имя ректора в начале академического года, не позже 1 сентября, прилагая установленное свидетельство о бедности.*

**Примечание:** *Вступающие в университет, если желают быть освобожденными от платы, должны подать об этом прошение ректору с приложением свидетельства о бедности вместе с просьбой о приеме в студенты.*

*Освобождение от платы иметь сия в течение одного года, но в случае неодобрительного поведения освобожденного или неисполнения их обязанностей, указанных в правилах о зачете, льгота эта может быть отнята по определению Правления до истечения годичного срока.*

*Общее число освобожденных от взносов платы не должно превышать 15 % всего числа студентов. Сверх того освобождаются от взноса платы студенты, получающие стипендии, соединенные с обязанностью, по назначению правительства, службою по окончании курса.*

*Преподаватели не имеют права ни в коем случае ни освобождать студентов от взноса причитающейся им платы за чтение лекций или руководство их занятиями, ни даже принимать от них таких прошений» (1902 рік).*

Плата за навчання в університеті, враховуючи викладене вище, могла становити приблизно 100 рублів за рік, що за мірками того часу було небагато. Але для молоді людини з небагатої сім'ї і зазвичай позбавленої іншого заробітку, окрім приватного репетиторства, це могла бути непосильна сума. Деяким студентам (від однієї до семи осіб на факультеті) вдавалося домогтися безплатного навчання. Для цього вони мали надати офіційне «свідоцтво про бідність». Наведений нижче

архівний документ дає змогу зрозуміти, якими були студентські заяви на безоплатне навчання.

*«Его Превосходительству Господину Декану Медицинского Факультета университета св. Владимира*

*Студента медика IV семестра Серпенинского  
Прошение*

*Зарабатывая крайне незначительные деньги (30 руб службой в Юго-Западном, на которые приходится содержать сестру с двумя детьми, а также и мать, и не имея кроме этого ниоткуда никаких субсидий, я не могу внести требуемой с меня платы за слушание лекций в размере 51 р 25 к. Посему имею честь покорнейше просить Ваше Превосходительство, если возможно, освободить меня от платы, или если нельзя от всей, то хотя бы от части ея, или назначить мне возможное пособие для уплаты за лекции, так как, повторяю, что внести такой платы за лекции, не имея средств, я не могу. Свою несостоятельность я всегда готов удостоверить по первому Вашему требованию. При этом присовокупляю, что имею Свидетельство о несостоятельности, которое находится в канцелярии университета» [36].*

У березні 1862 року рада університету ухвалила таку постанову: **«О плате за слушание лекций в Университете св. Владимира».**

*С высочайшего соизволения, последовавшего в 6-й день марта 1862 года, предоставлено начальству Киевского учебного округа право освобождать по представлениям совета университета от взноса платы за учение тех студентов, которые при отличном поведении и успехах в науках представляют удостоверение о действительной их бедности».*

Також існувала можливість отримання стипендії, що видавали студентам, які показували найкращі успіхи в навчанні. Але кількість таких стипендій суворо лімітувалася. На кожну стипендію було кілька претендентів, яких відбирали на конкурсі. Претендент повинен був підготувати наукову роботу на задану тему і скласти усний іспит. Навіть у разі успіху в конкурсі право на стипендію студенти ще підтверджували успішним навчанням, інакше її можна було втратити.

Згідно з правилами про призначення стипендій: **«О назначении студентам стипендий, пособий».**

*Стипендии студентам назначаются Правлением университета с утверждения Попечителя учебного округа на следующих основаниях*

*Стипендии назначаются недостаточным студентам на основании представления факультетов об успешном занятии их науками и одобрительного отзыва инспектора о их поведении.*

*Прошения на имя ректора даются ищущими стипендии ректору в начале академического года*

до 1 сентября с приложением свидетельства о недостаточном состоянии.

Ректор передает принятые решения инспектору, который препровождает оныя со всеми приложениями и с своими замечаниями, буде (если. — Авт.) таковыя имеются, деканам факультета по принадлежности.

По обсуждении в факультете сравнительных прав конкурентов составляется список лиц, заслуживающих стипендии в нисходящем порядке по степени признаного достоинства. Список представляется деканом в Правление не позже 1 октября.

**Примечание.** Факультету предоставляется в случае, когда он признает то нужным для разрешения вопроса, кому из равноправных конкурентов отдать преимущество, производить таковым состязательное испытание письменное или устное по одному или двум предметам по своему усмотрению, а также солюдиит по представленным сочинениям и работам.

Стипендии назначаются на год, считая с 1 июля того года, когда назначение состоялось.

Занятия получающих стипендии находятся под особым наблюдением декана и преподавателей. Для сохранения получаемой стипендии на следующий год требуется засвидетельствование декана о неуклонном исполнении стипендиатом обязанностей, указанных в правилах о зачете полугодия, а инспектора — о безупречном поведении. Сверх того, получивше стипендию по выдержании лишь первой части полукурсового испытания для сохранения стипендии должны с успехом выдержать испытания из второй части.

Студенту, не явившемуся на испытания или не исполнившему требования правил о зачете вследствие тяжкой болезни или по какой-либо другой уважительной причине, может быть сохранена стипендия по ходатайству факультета перед Правлением.

Получающий стипендию может ходатайствовать о замене ее другою порядком, указанным для лиц, впервые конкурирующих за стипендию.

Стипендии и пособия из сумм государственного казначейства назначаются только лицам христианских вероисповеданий.

Студент, получивший стипендию из сумм государственного казначейства, обязан по выходе из университета за каждый год пользования стипендией прослужить по назначению правительства полтора года.

**Примечание.** Документы студента, получавшего такую стипендию, не выдаются ему на руки, а препровождаются к попечителю учебного округа для дальнейшего его распоряжения.

Студент-стипендиат, за исключением **медиков**, освобождается от обязательной службы:

а) если в течение полугода по выходе из университета не получит штатного места по причинам, от него не зависымым; б) если имеет сумму, равную полученной им стипендии; в) с особого разрешения Г. Министра Нар. Просв.

Новопоступившим в университет студентам стипендии не выдаются. По решению Правления, с утверждением г. Попечителя согласно ст. 127 Уст. им могут быть выдаваемы пособия по мере имеющихся свободных средств на срок. Льгота эта предоставляется только студентам, представившим несомненные доказательства своего недостаточного состояния, удостоенным при выпуске из гимназии медали и особой рекомендацией педагогического Совета.

**Примечание.** В университетах, где имеются стипендии мелких размеров, таковыя могут быть назначаемы на основаниях, указанных в настоящем параграфе.

Единовременные, ни с какими обязательствами не соединенные пособия из штатных или иных сумм, могут быть назначаемы студентам только в чрезвычайных случаях.

Прошения о пособиях подаются на имя ректора.

За получением стипендии и пособия студенты обязаны являться лично; получение стипендии и пособия по доверенности допускается только в особо уважительных случаях, а также и в каникулярное время» [7–11].

За постановою 1860 року студенти медичного факультету мали платити і за екзамен. Можливо, наведено вище і є однією з причин того, що студенти того часу ставилися до навчання сумлінніше, а викладачам було легше відібрати найкращих студентів для отримання стипендій. Спеціалісти того часу ще студентами прославили вітчизняну медичну науку, їхні імена увійшли у світову історію медицини (наприклад, П.В. Нікольський).

Кожен студент повинен був протягом навчального року подати не менше ніж два твори російською мовою, чітко і самостійно написаних. Замість одного з них міг бути переклад статей, що стосувалися предметів факультету (до слова, більшість студентів того часу повинні були володіти не менше ніж двома іноземними мовами, частіше німецькою і французькою. Більшість підручників, за якими навчалися студенти, також були написані французькою, німецькою або англійською мовами). Студенти 4 і 5 курсів медичного факультету склали російською мовою предмети історії хвороб і судово-медичних свідчень, що заміняли для них твори, але не звільняли від написання інших творів. Як і книги та статті для перекладів, теми для творів, які на початку семестру подавав на факультет кожен з

викладачів, розглядала факультетська рада і за підписом деканів надавала ректору, а вже потім теми передавали студентам через студентського інспектора. Під час перевірки студентських творів оцінювалися грамотність і логіка, а також послідовність мислення. Твори і переклади студенти подавали в половині кожного семестру — один не пізніше 1 грудня, другий — не пізніше 1 травня. Якщо протягом першого року навчання студент не підготував творів, його не допускали до слухання лекцій наступного року доти, доки він не подасть зазначених творів.

«Казеннокоштные» студенти, що два півріччя підряд не подали жодного твору, позбавлялися державного утримання.

Найкращі студентські твори друкувалися за рахунок університету. Твори, що отримували особливо високу відзнаку, могли бути враховані за «дисертацію на ступень кандидата» [12].

Слід також зазначити, що наприкінці XIX — на початку XX сторіччя рівень підготовки лікарів у Росії був одним із найкращих у Європі (лікарі не лише досконало знали медичні науки, а й вільно

володіли не менш як двома іноземними мовами). До середини XIX сторіччя дисертації на багатьох факультетах вітчизняних університетів студенти мали захищати латинською мовою. Цей закон скасовано в 1859 році [13–15]. Відтоді молоді спеціалісти отримали змогу обирати мову захисту — латинську, російську, французьку або німецьку.

Ті, хто займався наукою та мав бажання в майбутньому отримати звання професора, проходив стажування в університетах Європи (Австрія, Франція). Деякі праці та дослідження дерматовенерологів Російської імперії зробили прорив у світовій дерматовенерології. Ім'я П.В. Нікольського (симптом Нікольського) і досі входить до підручників з дерматовенерології усіх розвинених країн світу.

## Висновки

Як бачимо, система підготовки лікарів наприкінці XIX — на початку XX століття була на високому рівні. Правила для студентів того часу могли б стати в нагоді й сьогодні. Саме з підготовки молодих спеціалістів треба починати процес реформування системи охорони здоров'я.

## Список літератури

1. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5714, арк. 4, звор.
2. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5714, арк. 5.
3. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5714, арк. 3.
4. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5895, арк. 155.
5. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5714, арк. 10.
6. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5714, арк. 10, звор.
7. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5714, арк. 11.
8. ДАК Ф. 16.— О.465.— Спр. 5112, арк. 40.
9. ДАК Ф. 16.— О.465.— Спр. 4866, арк. 10.
10. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5895, арк. 144.
11. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5895, арк. 144, звор.
12. ДАК Ф. 16.— О. 465.— Спр. 5895, арк. 154.
13. Ф. 16.— О. 465.— Спр. 4917, арк. 1.
14. Ф. 16.— О. 465.— Спр. 4917, арк. 1, звор.
15. Ф. 16.— О. 465.— Спр. 4917, арк. 2.

Е.В. Коляденко

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев*

## Организация обучения студентов медицинских факультетов в конце XIX — в начале XX века в России на примере Университета св. Владимира

Подробно исследованы основные правила поведения студентов в конце XIX — в начале XX века. Эти правила могут быть полезны в разработке некоторых правил поведения современного студенчества.

**Ключевые слова:** студенты, Университет св. Владимира, правила поведения, процесс реформирования.

K.V. Kolyadenko

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Organization of training of medical students in the late XIX — early XX century in Russia as exemplified by St. Vladimir University

Basic rules of students' behavior in the late XIX — early XX centuries were studied in detail. These rules may be useful in the development of behavior rules for students at present.

**Key words:** students, st. Vladimir University, reformation process.

### Дані про автора:

**Коляденко Катерина Володимирівна**, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

# За матеріалами зарубіжних наукових видань

## Ботокс лікує депресію

<http://psychcentral.com/blog/archives/2013/03/21/botox-as-a-cure-for-depression/>

Дерматолог із Вашингтона доктор Ерік Фінци (Finzi) видав книгу, яку The New York Times назвала «першою авторизованою біографією» ботоксу. Автор розглядає вплив косметичної процедури на настрій. У книзі «Обличчя емоцій» (The Face of Emotion) йдеться про те, що половина всіх процедур, які зменшують зморшки, може значно впливати на настрій і стосунки з іншими людьми. Ботуліністичний токсин типу А (ботокс є лише одним з його брендів) вводять у м'язи, що насуплюють брови. Це паралізує м'язи на півроку, і зморшки розгладжуються. Ці м'язи слугують для вираження переважно негативних емоцій – суму, страху, гніву. Їх після введення ботоксу пацієнти фізично не можуть виявляти на обличчі. Ще Дарвін передбачав, що мімічні м'язи створені не лише для вираження емоцій, а також для досвіду і його сприйнят-

тя. Гіпотеза полягала в тому, що емоції без міміки обмежать фізіологічну відповідь, що зменшить відчуття злості або страху. В одному дослідженні було зафіксовано настрій 25 жінок до введення ботоксу в ділянку перенісся і після нього. Різниця в настрої вразила! Значно менше негативних емоцій було в тих, кому вводили препарат. Спочатку це свідчення несли з поліпшенням настрою завдяки більшій привабливості після процедури. Але з'ясувалося, що це не так. У 2009 році в Journal of Cosmetic Dermatology повідомлялося, що після паралічу м'язів, які насуплюють брови, знижується можливість виражати негативні емоції. Пацієнтам стає складніше підтримувати поганий настрій, тому вони почуваються позитивніше. Ботокс становить певний інтерес не лише як косметологічний препарат, а і як засіб, що впливає на настрій та виликовує депресію.

## Нові препарати для лікування розацеа

[http://www.skinandallergynews.com/index.php?id=159&tx\\_ttnews\(tt\\_news\)=142237&cHash=45230da282c8683bc1110780d6e7718f](http://www.skinandallergynews.com/index.php?id=159&tx_ttnews(tt_news)=142237&cHash=45230da282c8683bc1110780d6e7718f)

Протягом найближчих двох років в арсеналі дерматологів з'являться два нових зовнішніх засобів для лікування розацеа: бримонідину тарtrat 0,5 % гель і оксиметазолін крем. Бримонідин – у стадії розроблення, компанія Galderma подала заявку на реєстрацію препарату в FDA (Food and Drug administration) (США). Оксиметазолін крем проходить II фазу досліджень.

Обидва препарати є вазоконстрикторами і застосовуються у практичній медицині, проте розацеа не входить до списку показань для його призначення. Оксиметазолін входить як деконгестант до назального спрею, бримонідин-альфа-2-агоніст є складником очних крапель для лікування глаукоми. На сьогодні для лікування розацеа дозволено використання лише двох зовнішніх засобів – метронідазолу та азелаїнової кислоти. Жодний з них не є ефективним на стадії еритеми. В разі нанесення на шкіру крапель з бримонідином пацієнтам потрібно пояснювати, що іноді на тлі еритеми під дією цього препарату можуть утворюватися

білі смуги, що зберігаються до 4–8 годин. Спрей для носа з оксиметазоліном також можна розпилювати на обличчя для зменшення еритеми. Крем, який вчені ще розробляють, буде ефективнішим. Метронідазол 0,75 % був першим оригінальним препаратом, схваленим для зовнішнього лікування розацеа. Запропонований пізніше 1 % метронідазол більше ефективний. Деякі фахівці прирівнюють препарат у колишній концентрації до плацебо. Другим зовнішнім препаратом, схваленим FDA, є азелаїнова кислота. В одних пацієнтів краще виявляє свою дію метронідазол, в інших – азелаїнова кислота. Зовнішні препарати з кліндамицином або бензоїлу пероксидом ефективні при папулах, хоча механізм їхньої дії неясний. Такролімус і пімекролімус не призначають хворим з неускладненою формою розацеа. При коморбідній патології, зокрема розацеа на тлі atopічного або себорейного дерматиту, ці препарати можуть бути ефективними, оскільки розацеа супроводжується постійним запаленням.

## Лікування вітиліго трансплантацією епідермальних клітин

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.12040/abstract;jsessionid=E6002244FB7088C5E0D231566100B7B9.d03t01>

Вітиліго — захворювання, що мало піддається лікуванню. Особливі труднощі виникають у разі локалізації вогнищ у ділянці суглобів або при акральній формі захворювання. Хірургічні методи лікування в цьому випадку малоефективні. Проведено ретроспективний аналіз даних хворих на вітиліго, які отримали трансплантацію суспензії некультивованих епідермальних клітин. Загалом було проліковано 36 пацієнтів з 80 вогнищами вітиліго в ділянках кистей, стоп і суглобів. У 33 пацієнтів встановлено генералізовану форму вітилі-

го, в 3 — фокальну. Після завершення терапії за пацієнтами спостерігали протягом 18 місяців. У 51 з 80 пролікованих вогнищ пігментація відновила-ся на 75 % і більше, в 23 — на 50–75 %. В інших 6 вогнищах, розташованих у дистальних відділах пальців кистей, стоп та ділянці колінних суглобів, не було відповіді на лікування. Трансплантація суспензії некультивованих епідермальних клітин зумовлює певну репігментацію вогнищ вітиліго і може використовуватися у зонах, важкодоступних для хірургічного лікування.

## Діагностичні критерії ерозивної форми червоного плескатоного лишая в ділянці статевих органів у жінок

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23521206>

До сьогодні не було чітких критеріїв діагностики і лікування ерозивної форми червоного плескатоного лишая в ділянці статевих органів у жінок. У складанні міжнародного погоджувального документа брали участь 73 фахівці з дерматології, гінекології, гістопатології та урології. Ця робота передбачала три етапи, їх завершило 69 (95 %) фахівців. Сформульовано діагностичні критерії: 1) рубцювання/втрата нормальної форми (архітектоніки); 2) наявність гіперкератотич-

ної бляшки, або сітки Уїкхема (Wickham's); 3) залучення слизових оболонок іншої локалізації; 4) ерозії або еритематозні плями з чіткими контурами в піхвовій ділянці; 5) відчуття печіння/болю; 6) знаки запалення піхви; 7) гістопатологічні ознаки запалення із залученням дермо-епідермального зчленування; 8) переважання лімфоцитів в інфільтраті; 9) ознаки дегенерації базального шару. Для встановлення діагнозу потрібно мінімум три критерії.

## Застосування наночасток у терапії акне

<http://www.nature.com/jid/journal/vaop/ncurrent/full/jid2012399a.html>

Розроблено новий препарат — 0,1 % бензоїлу пероксид, розміщений в наночастки. За даними дослідження *in vitro*, проведеного в медичному коледжі Альберта Ейнштейна в Нью-Йорку, цей препарат вирізняється більшою антимікробною активністю, ніж звичайний бензоїлу пероксид або наночастки самі по собі. Наночастки складаються з хітозанальгінатного комплексу, чинять антимікробну і протизапальну дію на *Propionibacterium acnes*. Структура наночасток забезпечує антимікробні й імунологічні властивості хітозану, тоді як альгінат додає стабільності. Відомо, що побічний ефект у вигляді подразнення шкіри обмежує застосування

бензоїлу пероксиду, проте структура наночасток дасть змогу понизити вираженість цього явища, що сприятиме комплаєнтності пацієнтів. У дослідженні з використанням скануючої і трансмісійної електронної мікроскопії виявлено виражену деструкцію, розриви і «пілінг» клітинної стінки мікроорганізмів. Це означає пошкодження клітин унаслідок осмотичного дисбалансу, який створює бензоїлу пероксид. Розміщення одразу кількох препаратів у наночастках відкриє додаткові можливості для лікування пацієнтів з автоімунними захворюваннями та боротьби з інфекціями, викликаними резистентними мікроорганізмами.

## FDA попереджає: тимчасове татуювання небезпечно для здоров'я

<http://www.medicalnewstoday.com/articles/258250.php>

Агентство з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами США (FDA) попереджає, що тимчасове татуювання, зроблене хною, що зберігається від трьох днів до кількох тижнів, може бути небезпечно для здоров'я. «Багато хто думає: якщо татуювання тимчасове, то не шкодить здоров'ю, — говорить директор відділу косметики і барвників FDA, доктор Лінда Катц. — Проте це не так». На відміну від звичайного татуювання хна не ін'єктуюється у шкіру, а наноситься на її поверхню. Зафіксовано неодноразові скарги на побічні ефекти тимчасового татуювання. Вони можуть з'явитися як одразу після нанесення, так і через кілька тижнів. У рамках програми реєстрації побічних ефектів (Medwatch) у FDA надійшло безліч повідомлень про появу почервоніння, пухирів, підвищеної чутливості до сонячного випромінювання, утворення рубців. У кількох випадках була потрібна невідкладна допомога. Хну добувають із квітучої росли-

ни, перетираючи її на пасту і використовують для фарбування шкіри, нігтів та шерсті. У наш час у препарат додають інші інгредієнти. Наприклад, «чорна хна» містить фарбу для волосся з кам'яновугільних смол. Таке татуювання має темніший колір та довше тримається на шкірі. Кам'яновугільні смоли містять фенілендіамід (PDD), який викликає серйозні шкірні реакції. Офіційно його забороняється додавати в косметичні засоби, проте не скрізь цей процес підлягає контролю. Відділ суспільного здоров'я штату Алабама кілька років тому вже попереджав про небезпеку вживання «чорної хни». В одному з випадків, наприклад, постраждала п'ятирічна дівчинка. Через два тижні після нанесення татуювання у неї з'явилися еритема, свербіж, утворилися пухирі з рідинним вмістом. FDA закликає людей, постраждалих від нанесення тимчасового татуювання, звернутися до лікаря і повідомити про побічні реакції в Medwatch.

## Нові погляди на диспластичний невус

[http://www.derm101.com/content\\_v1/748831](http://www.derm101.com/content_v1/748831)

У Journal of American Academy of Dermatology опубліковано статтю у двох частинах, присвячену проблемі диспластичного невусу. Автори на підставі літературних, історичних, гістологічних, клінічних і молекулярних даних роблять висновок, що так званий диспластичний невус є різновидом меланоцитарного невусу. Отже, і лікувати його потрібно, як меланоцитарний невус. Опис невусу Кларка (Clark) ґрунтується на теорії багатоступінчастого канцерогенезу. Автори вважали, що диспластичний невус є проміжною стадією між невусом і меланою: «він укладається в схему прогресу від гіперплазії до дисплазії, а потім неоплазії, яка застосовується до всіх епітеліальних пухлин». Коли термін «дисплазія» вживається щодо гістології пухлин, мається на увазі інтраепітеліальна неоплазія з цитоморфологічними ознаками малігнізації, карцинома *in situ*. Якщо шукати аналогію з меланоцитарною неоплазією, це відповідатиме меланомі *in situ*, а не диспластичному невусу. Але «диспластичний» невус є варіантом

меланоцитарного невусу, що є найпоширенішим у людини. Він абсолютно доброякісний і не є проміжною стадією між невусом та меланою. Немає потреби в його хірургічному видаленні, якщо це не косметичний дефект і немає підозри на меланому. Проте з 1980 року, коли запропонували таку назву і почали розглядати цей невус як аналог карциноми *in situ*, проводиться необґрунтоване видалення диспластичних невусів. Дослідження засвідчило, що 86 % дерматологів наполягають на повному видаленні диспластичного невусу і його біопсії, 75 % – відступають на 2 мм від краю, 67 % – вдаються до повторного видалення у разі підозрілої гістологічної картини по краях. Оскільки термін не відображає справжньої природи утворення і призводить до невиправданого лікування, з'явилася потреба в зміні термінології. Як же слід називати цей невус? Автори пропонують простий термін «меланоцитарний невус». Інший варіант – «невус Кларка (Clark's nevus)», за ім'ям вченого, що описав його і виділив з інших типів невусів.

## Кокосова олія ефективніша за мінеральну при atopічному дерматиті та ксерозі

[http://www.skinandallergynews.com/index.php?id=159&tx\\_ttnews\(tt\\_news\)=142517&cHash=81e1880e074831e086af74f1cd23a8a1](http://www.skinandallergynews.com/index.php?id=159&tx_ttnews(tt_news)=142517&cHash=81e1880e074831e086af74f1cd23a8a1)

**К**окосова олія першого віджиму ефективніша за мінеральну при atopічному дерматиті легкої або середньої тяжкості у дітей та при сенільному ксерозі. В педіатричному рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 117 дітей з atopічним дерматитом, які наносили на шкіру кокосову або мінеральну олію двічі на добу протягом 8 тижнів. У 93 % дітей, що застосовували кокосову олію, спостерігалось поліпшення відповідно до зниження індексу SCORAD. У випадках застосування мінеральної олії — лише в 53 % дітей. Зниження індексу SCORAD на 75 % і більше зафіксовано в 46 і 19 % пацієнтів відповідно. Обидва види олії мають як оклюзивні, так і пом'якшувальні властивості, але кокосова олія має ще протизапальну і антибактеріальну дію. Кокосова олія за всіма показниками виявилася ефективнішою від мінеральної: за суб'єктивною і об'єктивною оцінками, за індексом SCORAD, трансепі-

дермальною втратою води. Лікування пацієнти переносили добре, побічні ефекти у групах не спостерігалися. Кокосова олія є ефективною і недорогою альтернативою іншим пом'якшувальним засобам комерційного виробництва. В іншому рандомізованому дослідженні взяли участь 148 пацієнтів з сенільним ксерозом у ділянці гомілок, які застосовували кокосову або мінеральну олію двічі на добу протягом 2 тижнів. Клінічна відповідь була у 32,1 % пацієнтів у першій групі, у 8,9 % — у другій. Кокосова олія виявилася ефективною за всіма показниками, із суб'єктивною та об'єктивною оцінками: за сумарною шкалою інвалідизації (Overall Disability Sum Score, ODSS), оцінкою ефективності пацієнтом, корнеометрією, себометрією (відносне зниження ризику на 60,5; 27,6; 51,75 і 55,5 % відповідно). Дерматологічний індекс якості життя (DLQI) у групах не відрізнявся, побічних ефектів не було.

## Оптимізація терапії системної склеродермії із застосуванням генетичного аналізу шкіри

<http://www.medicalnewstoday.com/releases/259014.php>

**С**истемна склеродермія — рідкісне автоімунне захворювання сполучної тканини, що важко піддається лікуванню. При цьому захворюванні стонщується шкіра, уражуються суглоби і внутрішні органи — найчастіше стравохід, нижні відділи травного каналу, легені, серце, нирки. Препаратом вибору є мікофенолату мофетил, ефективність якого обмежена. Не виявлено біомаркерів, що дають змогу визначити ефективну терапію, тому препарати підбираються емпірично, що збільшує вірогідність розвитку побічних ефектів. На базі медичних шкіл Фейнберга Північно-Західного університету і Гейзеля в Дартмуті розроблено аналіз для підбору ефективного методу лікування хворих на склеродермію. У першому дослідженні показано, що набір генів, які експресують у шкірі, допомагає виявити пацієнтів з відповіддю на терапію мікофенолату мофетилом. Результати опубліковано в *Journal of Investigative Dermatology*. «Терапія склеродермії пов'язана з серйозними

побічними ефектами і навіть може стати причиною смерті пацієнта. Водночас лікування не можна відкладати, — пояснює доктор Моніка Хинкліф, професор генетики в медичній школі Гейзеля. — Підбір терапії, відповідної конкретному хворому, є головною проблемою у практиці лікаря». Під час клінічних досліджень у пацієнтів з відповіддю на мікофенолату мофетил спостерігається експресія набору «запальних» генів. У хворих, що не відповідають на лікування, експресія набору генів подібна до норми або «фібропроліферативних». В основу дослідження було покладено гіпотезу про те, що мікофенолату мофетил пригнічує проліферацію лімфоцитів. Експресія набору генів змінюється у хворих з відповіддю на терапію і залишається незмінною в пацієнтів без неї. Це дослідження було пілотним. Якщо результати підтвердяться у великому когортному дослідженні, це відкриття значно змінить стратегію лікування хворих на склеродермію.

Підготувала К.В. Коляденко  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

## УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців); ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті;

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

- **три резюме** (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами, іменами й по батькові. **Резюме до статті**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше;

- пошту та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);

- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

**Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.**

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в ланках.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярёва И.И. Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильева Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатіонової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

**Статті надсилати на адресу:**

**01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а**

**E-mail: vitapol@i.com.ua**

### Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

**ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965**

## ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Ліцензіар \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському журналі дерматології, венерології, косметології»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(МП наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)