

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-  
дерматовенерологів і косметологів

№ 4 (51)  
2013

УЖДВК

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

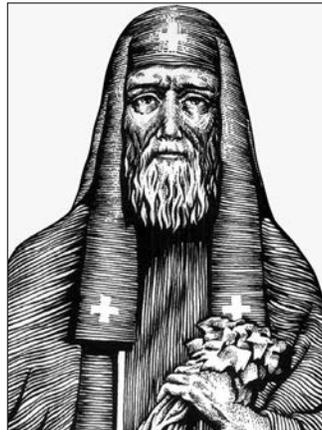
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

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  
РИНЦ 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 Dermatology, 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 ЛТМ»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

## 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 № 3-ВР від 28.11.2013 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.  
Шкода Ю. В.  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

**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 29.11.2013 р.  
Замовлення № 0413Д  
Ум. друк. арк. 20,22  
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:** vitapol@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)  
Дашук 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)  
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.

**ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ УАЛДВК**

- 8 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до curaції хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом», 23—24 жовтня 2013 року, Львів
- 13 Постанова науково-практичної конференції УАЛДВК «Мультидисциплінарний підхід до curaції хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом», 23—24 жовтня 2013 року, Львів
- 17 Відзначено Почесною відзнакою УАЛДВК «Честь і пошана від української дерматовенерології» у 2013 році

**ПЕРЕДОВА СТАТТЯ**

- 20 Сучасні організаційні підходи до контролю за захворюваністю на меланому: світовий та український досвід  
**В.І. Степаненко, В.В. Короленко, О.В. Богомолець**

**НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 25 Етіологія, патогенез та клінічний перебіг мікозу стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку  
**І.А. Іваніщева, С.Г. Свирид**
- 31 Роль маркерів клеточного оновлення (Bcl-2, p-53) и пролиферации (Ki-67) в диагностике злокачественных меланоцитарных новообразований кожи  
**Д.В. Прохоров**
- 39 Комплексне лікування хворих на вульгарні вугри із супутньою гелікобактерною інфекцією гастроудоденальної локалізації  
**Н.О. Волошина, О.І. Денисенко**
- 46 Адсорбційно-реологічні властивості крові у хворих на обмежену склеродермію  
**К.В. Романенко, В.М. Романенко**
- 51 Порушення механізмів нейроендокринної регуляції та системи імунного захисту у хворих на псоріаз  
**Є.І. Добржанська**
- 56 Вплив стандартного лікування на бактеріальне заселення шкіри хворих на atopічний дерматит, хронічну істинну екзему та обмежений нейродерміт  
**О.Д. Александрук**
- 61 Комбінована терапія хворих на кропив'янку  
**Т.І. Рудник**

**OFFICIAL INFORMATION OF UJDVC**

- 8 All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation on «Multidisciplinary approach to supervision of patients with sexually transmitted skin diseases and infections», October 23—24, 2013, Lviv
- 13 Resolution of scientific and practical conference of Ukrainian Association of Dermatovenerologists and Cosmetologists on «Multidisciplinary approach to supervision of patients with sexually transmitted skin diseases and infections», October 23—24, 2013, Lviv
- 17 Distinguished by Honorable Award of Ukrainian Association of Dermatovenerologists and Cosmetologists «Honor and respect from Ukrainian Dermatovenereology» in 2013

**EDITORIAL**

- 20 Modern organizational approaches to control of melanoma: world and Ukrainian experience  
**V.I. Stepanenko, V.V. Korolenko, O.V. Bogomolets**

**SCIENTIFIC RESEARCHES**

- 25 Etiology, pathogenesis and clinical course of athlete's foot in teenagers and young adults  
**I.A. Ivanischeva, S.G. Svirid**
- 31 The role of cell renewal markers (Bcl-2, p53) and proliferation (Ki-67) in the diagnosis of malignant melanocytic skin lesions  
**D.V. Prokhorov**
- 39 Combined treatment of acne vulgaris with concomitant Helicobacter pylori infection of gastroduodenal localization  
**N.O. Voloshyna, O.I. Denysenko**
- 46 Adsorptive and rheological properties of blood in patients with morphea  
**K.V. Romanenko, V.M. Romanenko**
- 51 Changes of mechanisms of the neuroendocrinal system and system of immune defense in patients with psoriasis  
**Ye.I. Dobrzhanska**
- 56 Effect of standard treatment on skin colonization by bacteria in patients with atopic dermatitis, chronic true eczema and lichen simplex chronicus  
**O.D. Aleksandruck**
- 61 Combination therapy of patients with urticaria  
**T.I. Rudnik**

- |  |  |
|--|--|
| <p>67 Вплив інтерлейкіну-23 на перебіг псоріазу залежно від змін функціонального стану печінки<br/><b>Н.Г. Вірстюк, М.С. Волошинович</b></p> <p>72 Оптимизация терапии зоонозного кожного лейшманиоза<br/><b>А.Б. Рахматов, З.Р. Камолов, З.М. Абидова</b></p> <p>77 Роль герпетичної інфекції у прогресуванні поєднаної соматичної патології: хронічного обструктивного захворювання легень та метаболічного синдрому<br/><b>С.А. Бичкова, В.І. Степаненко, Н.Г. Бичкова, Н.Ю. Сенишин</b></p> <p><b>ОГЛЯДИ</b></p> <p>84 Патогенетична роль імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі<br/><b>Р.Л. Степаненко</b></p> <p><b>НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ</b></p> <p>93 Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека<br/><b>О.А. Проценко</b></p> <p>98 Практичний досвід застосування тербінафіну в терапії мікроспорії гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся<br/><b>С.І. Наконечна</b></p> <p>104 Оптимизация лечения онихомикозов путем использования препаратов, улучшающих структуру ногтевой пластины и ее рост<br/><b>Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, А.С. Чеховская, И.А. Пятикоп</b></p> <p>109 Макролиды как средство этиотропной терапии в дерматовенерологии<br/><b>Г.И. Мавров, М.Э. Запольский</b></p> <p><b>ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ</b></p> <p>116 Критерии эффективности местного лечения акне легкой и средней степени тяжести комбинацией бензоилпероксида 5 % с клиндамицином 1 %<br/><b>В.И. Степаненко, Б.Г. Коган, Л.А. Наумова</b></p> <p>123 Механизм действия 9-(4-гидрокси-3-гидроксиметилбут-1-ил)гуанина (BRL 39123) против вируса простого герпеса в клетках линии MRC-5<br/><b>Р.Э. Вер Ходж, Р.М. Перкинс</b></p> <p>132 Меланінова гіперпигментація шкіри і сучасні шляхи її корекції<br/><b>Л.Д. Калюжна, О.О. Ошивалова</b></p> <p>136 Окремі аспекти зовнішнього лікування дерматозів</p> | <p>67 Effect of interleukin-23 on psoriasis based on changes in liver function<br/><b>N.G. Virstyuk, M.S. Voloshynovych</b></p> <p>72 Optimization of moist sore therapy<br/><b>A.B. Rakhmatov, Z.R. Kamolov, Z.M. Abidova</b></p> <p>77 The role of herpetic infection in the combined somatic pathology progression: chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome<br/><b>S.A. Bychkova, V.I. Stepanenko, N.G. Bychkova, N.Yu. Senyshyn</b></p> <p><b>REVIEWS</b></p> <p>84 Nosotropic role of immune factors in forming of inflammatory process at psoriasis<br/><b>R.L. Stepanenko</b></p> <p><b>TO HELP PRACTICING PHYSICIANS</b></p> <p>93 Optimisation of therapy for proliferation of skin induced by human papilloma virus<br/><b>O.A. Protsenko</b></p> <p>98 Practical experience of using terbinafine in the treatment of microsporia of smooth skin mainly affecting the vellus hair<br/><b>S.I. Nakonechna</b></p> <p>104 Optimization of onychomycosis treatment with products that improve the structure of nail plate and its growth<br/><b>Ya.F. Kutasevych, I.A. Oleinik, A.S. Chehovskaya, I.A. Pyatikop</b></p> <p>109 Macrolides as means of etiotropic therapy in dermatology and venereology<br/><b>G.I. Mavrov, M.E. Zapolskiy</b></p> <p><b>PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY</b></p> <p>116 Criteria of effectiveness of mild and moderate acne vulgaris topical treatment with combination of Benzoyl Peroxide 5 % and Clindamycin 1 %<br/><b>V.I. Stepanenko, B.G. Kogan, L.O. Naumova</b></p> <p>123 Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells<br/><b>R.A. Hodge, R.M. Perkins</b></p> <p>132 Melanin hyperpigmentation of skin and modern ways of its correction<br/><b>L.D. Kalyuzhna, O.O. Oshyvalova</b></p> <p>136 Some aspects of topical treatment of dermatoses</p> |
|--|--|

141	Особенности клиники и лечения псориаза на фоне хронической вирусной инфекции <b>О.А. Проценко, И.Н. Богатырева, А.Г. Заблоцкая</b>	141	Optimisation of treatment of psoriasis in patients with chronic virus infections <b>O.A. Protsenko, I.M. Bogatyreva, A.G. Zablotska</b>
147	Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций <b>Л.Г. Назаренко, Н.П. Соловьева</b>	147	The use of oral probiotic as an alternative clinical strategy for the prevention of obstetrical and perinatal infections <b>L.G. Nazarenko, N.P. Solovyova</b>
155	Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа <b>Н.С. Сирмайс, М.В. Устинов, Л.Ф. Киселева</b>	155	Comparative clinical efficacy of up-to-date therapeutic modalities for low-grade forms of rosacea <b>N.S. Sirmais, M.V. Ustinov, L.F. Kiseleva</b>
161	Оценка эффективности препарата «Энерлив®» в терапии хронически протекающих заболеваний кожи <b>Т.А. Литинская</b>	161	Evaluation of «Enerliv®» efficacy in treatment of chronic skin diseases <b>T.A. Lytynskaya</b>
166	Оптимальные комбинации аппаратных и медикаментозных методов лечения ладонно-подошвенных форм псориаза <b>Ю.В. Андрашко, Т.И. Чечерская</b>	166	The optimal combinations of instrumental and pharmacological methods of treatment for palmo-plantar psoriasis <b>Yu.V. Andrashko, T.I. Checherskaya</b>
<b>НАУКОВА ПЕРІОДИКА</b>		<b>SCIENTIFIC PERIODICALS</b>	
170	За матеріалами зарубіжних наукових видань <b>Підготували В.В. Короленко, К.В. Коляденко</b>	170	From foreign scientific publications <b>Prepared by V.V. Korolenko, K.V. Kolyadenko</b>
173	<b>ДО УВАГИ АВТОРІВ</b>	173	<b>FOR AUTHORS</b>

## Всеукраїнська науково-практична конференція УАЛДВК з міжнародною участю

### «Мультидисциплінарний підхід до курації хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом»

23—24 жовтня 2013 року, Львів

23—24 жовтня 2013 року в місті Львові відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до курації хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом», у роботі якої взяли участь 387 делегатів від місцевих осередків Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів та 214 гостей. Організаторами заходу стали Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Всеукраїнська громадська організація «Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів» (УАЛДВК).

Розпочав науково-практичну конференцію президент Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів професор В.І. Степаненко.

Почесними головами на конференції були проректор з наукової роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор О.Д. Луцик та директор

Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації професор Р.М. Ступницький, які звернулися до делегатів та учасників конференції з вітальним словом та побажаннями плідної співпраці.

За давніми традиціями голова Львівського обласного осередку УАЛДВК доцент О.О. Сизон хлібом-сіллю та піснею народного ансамблю



Урочисте відкриття науково-практичної конференції  
(на трибуні президент УАЛДВК професор В.І. Степаненко)



Із вітальним словом до делегатів та гостей звернувся директор Департаменту охорони здоров'я Львівської облдержадміністрації професор Р.М. Ступницький



**Директор УАЛДВК професор Б.Г. Коган із членами секретаріату оргкомітету — львівськими лікарями-дерматовенерологами**

бандуристів «Заспів» гостинно зустріла учасників науково-практичної конференції з усіх областей України. Учасники конференції мали змогу оглянути приватну колекцію національних стародавніх костюмів з різних регіонів України члена Львівського обласного осередку УАЛДВК Г.Р. Шперун, а також цікаво презентовану виставку фармакологічних препаратів і медичного обладнання від вітчизняних та зарубіжних виробників.

Враховуючи доручення Міністерства охорони здоров'я України від 15.10.2013 р. № 3.21-/31974 за підписом заступника міністра О. Толстанова щодо виконання плану заходів з проведення Національних днів псоріазу 23 жовтня 2013 року, зокрема онлайн-семінару для лікарів-дерматовенерологів, ревматологів та терапевтів, офіційне відкриття конференції УАЛДВК відбулося 23 жовтня 2013 року о 9.30. Це зумовлено тим, що о 10.00 учасники конференції були



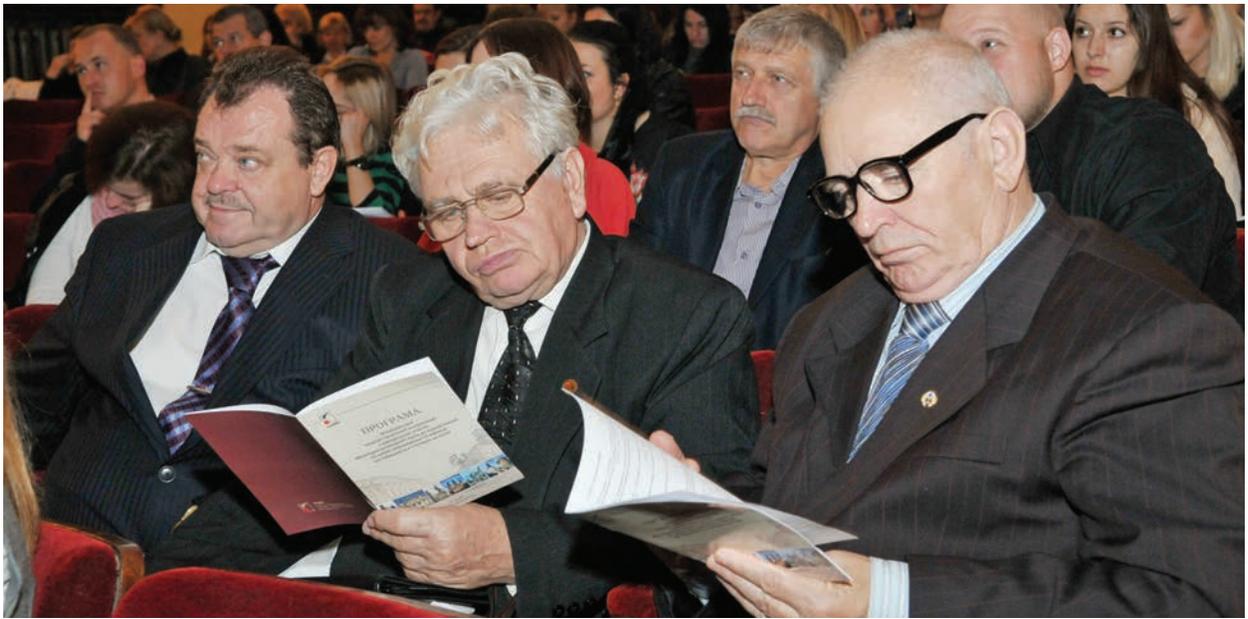
**Із вітальним словом до делегатів та гостей звернувся почесний голова, проректор з наукової роботи ЛНМУ ім. Данила Галицького професор О.Д. Луцик**



**Гостинні господарі конференції — львівські лікарі-дерматовенерологи подарували святковий хліб Почесному президентові УАЛДВК професору Б.Т. Глухенькому та президентові УАЛДВК професору В.І. Степаненку**



**Доповідь «Львівська дерматологічна школа: минуле, реалії і перспективи» виголосила голова Львівського обласного осередку УАЛДВК доцент О.О. Сизон**



**Делегати науково-практичної конференції УАЛДВК: в 1-му ряду (зліва направо) — віце-президент УАЛДВК, головний лікар Полтавського обласного ШВД доцент В.І. Каменів; голова Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК доцент В.Є. Ткач; завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» професор М.О. Дудченко**

залучені через мережу Інтернет до участі в онлайн-семінарі «Дні псоріазу в Україні». Технічне підключення для забезпечення участі здійснено в актовій залі Національного українського академічного драматичного театру імені Марії Заньковецької (м. Львів, вул. Лесі Українки, 1). Після завершення участі делегатів конференції в онлайн-семінарі роботу конференції було продовжено згідно з програмою.

Професор В.І. Степаненко в доповіді на першому пленарному засіданні окреслив заходи та завдання Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів на етапах реформування медичної галузі в Україні та її складової — спеціалізованої дерматовенерологічної служби, а також вручив Почесні відзнаки УАЛДВК «Честь і пошана від української дерматовенерології» номінантам 2013 року — лікарям-дерматовенерологам, членам УАЛДВК:



**Доповідь на тему: «Лікування інфекцій, які передаються статевим шляхом, з позиції сучасних рекомендацій» виголосив професор О.В. Панкратов (Мінськ, Республіка Білорусь)**



**Доповідь на тему: «Особливості класифікації та лікування вітіліго» професора дерматології в Римському університеті Джульєльмо Марконі (Рим) та Європейському інституті дерматології (Мілан) П'єра Луїджі Корнаія Медічі**



**Доповідь на тему: «Інфіковані дерматози: стратегія і тактика ведення пацієнтів» завідувача кафедри дерматології та венерології Вітебського медичного інституту професора В.П. Адашкевича (Республіка Білорусь)**



**Делегати та гості науково-практичної конференції УАЛДВК, 23—24 жовтня 2013 року, Львів**  
(актова зала Національного українського академічного драматичного театру імені Марії Заньковецької)

**Паламарчук Валентині Митрофанівні** — лікарю-дерматовенерологу ПМП «Медична практика» м. Хмельницького;

**Скрягову Володимирі Івановичу** — голові Житомирського обласного осередку УАЛДВК, лікарю-дерматовенерологу Житомирського ОШВД;

**Ткачу Василю Євтихійовичу** — голові Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК, доцентів кафедри Івано-Франківського національного медичного університету;

**Турик Ніні Василівні** — головному лікарю Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні;

**Нешкову Миколаю Стефановичу** — доцентів кафедри дерматовенерології Луганського державного медичного університету;

**Щербакову Анатолію Олексійовичу** — лікарю-ординатору поліклінічного відділення Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру;

**Кравченку Володимирі Григоровичу** — голові Полтавського обласного осередку УАЛДВК, професору.

Завідувач кафедри поліклінічної справи, сімейної медицини та дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор О.Н. Надашкевич вручив похвальні грамоти з нагоди 115-ї річниці від дня заснування Львівської дерматовенерологічної школи за сумлінну працю доцентів О.І. Зайченку, доцентів Р.В. Лабінському, доцентів А.В. Циснецькій, доцентів

В.О. Сидоренку, доцентів Л.І. Ліману та асистентів Д.П. Пострагій.

На трьох пленарних засіданнях було заслухано та обговорено 48 тематичних доповідей, зокрема і зарубіжних гостей: професора дерматології Римського університету Джульєльмо Марконі (Італія) П'єра Луїджі Корнаї Медічі, професора В.П. Адакевича (Вітебськ, Республіка Білорусь), професора О.В. Панкратова (Мінськ, Республіка Білорусь), к. мед. н. А.А. Дишковця (Москва, Російська Федерація).

Під час науково-практичної конференції УАЛДВК заслухано програмні та тематичні доповіді з питань розроблення клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних клінічних протоколів медичної допомоги, а також розглянуто та обговорено новітні дані щодо деяких актуальних проблем дерматології та актуальні питання етіопатогенезу, клініки, діагностики і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Також відбулося розширене засідання за участю членів Президії Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів та завідувачів кафедр шкірних та венеричних хвороб вищих медичних закладів України з таких питань: організація та перспективи оптимізованого реформування дерматовенерологічної служби в Україні; розгляд та обговорення діяльності, заходів та завдань Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів на етапах реформування медичної галузі в Україні та її складової — спеціалізованої



Член наукового оргкомітету з проведення конференції УАЛДВК, голова Львівського обласного осередку УАЛДВК доцент О.О. Сизон із членами секретаріату оргкомітету — львівськими лікарями-дерматовенерологами

дерматовенерологічної служби; організація навчального процесу за кредитно-модульною системою; навчальна програма «Дерматовенерологія» для студентів вищих медичних закладів України IV рівня акредитації.

Після завершення роботи конференції її учасники здійснили пішу театралізовану екскурсію стародавніми вуличками Львова та ознайомилися з його величною культурою, найкуриознішими епізодами історії.

*Підготувала голова Львівського обласного осередку УАЛДВК доцент О.О. Сизон*



Під час товариської вечері делегати конференції УАЛДВК брали участь у театралізованому дійстві

## ПОСТАНОВА

Всеукраїнської науково-практичної конференції УАЛДВК  
з міжнародною участю«Мультидисциплінарний підхід до curaції  
хворих на шкірні захворювання та інфекції,  
що передаються статевим шляхом»

23—24 жовтня 2013 року, Львів

23—24 жовтня 2013 р. у м. Львові відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до curaції хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом», у роботі якої взяли участь 387 делегатів від місцевих осередків УАЛДВК та 214 запрошених гостей — лікарів-дерматовенерологів. Організаторами заходу були: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Всеукраїнська громадська організація «Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів» (УАЛДВК).

На двох пленарних засіданнях конференції було заслухано і обговорено 16 пленарних, 35 тематичних доповідей із сучасних проблем дерматовенерології та питань профілактики, діагностики і лікування шкірних та венеричних хвороб.

Під час роботи конференції відбулося розширене засідання за участю членів Президії УАЛДВК і завідувачів кафедр шкірних та венеричних хвороб медичних вузів України, де було розглянуто питання організації та перспектив оптимізованого реформування дерматовенерологічної служби в Україні; питання діяльності, заходів та завдань Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів на етапах реформування медичної галузі в Україні та її складової — спеціалізованої дерматовенерологічної служби; питання розроблення клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних клінічних протоколів медичної допомоги; питання організації навчального процесу за кредитно-модульною системою; питання навчальної програми «Дерматовенерологія» для студентів медичних ВНЗ України III—IV рівнів акредитації; а також організаційні питання діяльності УАЛДВК.

Всеукраїнська науково-практична конференція УАЛДВК з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до curaції хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом» постановляє:

1. Відзначити високий рівень доповідей і плідний обмін науковими ідеями із сучасних проблем захворювань шкіри, а також інфекцій, які передаються статевим шляхом, представлених на конференції. Матеріали конференції слід використовувати у повсякденній практиці — для діагностики та лікування хворих, а також з метою удосконалення навчального процесу у вищих медичних навчальних закладах України.
2. Схвалити роботу Організаційного комітету з підготовки та проведення Всеукраїнської науково-практичної конференції УАЛДВК з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до curaції хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом».
3. Відзначити високий і відповідальний рівень організації конференції членами Львівського обласного осередку УАЛДВК, який очолює доцент Сизон Оріся Орестівна, та висловити їм подяку за проведenu роботу.
4. Звіт про проведення 23—24 жовтня 2013 р. у м. Львові Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до curaції хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом» опублікувати на шпальтах чергового номера науково-практичного видання «Український журнал дерматології, венерології, косметології».

5. Продовжувати практику проведення виїзних фахових науково-практичних конференцій у регіонах України з актуальних питань дерматовенерології (удосконалення викладання дерматовенерології у медичних ВНЗ, спеціалізації, післядипломної освіти з дерматовенерології, обсяг повноважень з надання певних функцій з дерматовенерології лікарям первинної ланки, раціональної чисельності дерматовенерологічних ліжок, питань дерматоонкології тощо) з метою публічного обговорення та розроблення пропозицій щодо раціональної структурно-організаційної перебудови дерматовенерологічної служби в умовах реформування системи охорони здоров'я України.
6. Під час проведення реформування дерматовенерологічної допомоги та оптимізації ліжкового фонду у спеціалізованих дерматовенерологічних закладах керуватися чинними нормативами МОЗ України, в тому числі наказом МОЗ України від 15.07.2011 № 420 «Про затвердження методичних рекомендацій щодо розрахунку потреби населення у медичній допомозі».
7. З метою посилення ролі та значимості Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів на етапах реформування медичної галузі членам УАЛДВК брати активну участь у розробленні клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних клінічних протоколів медичної допомоги.
8. Провести в усіх осередках УАЛДВК розгляд та обговорення проекту наказу МОЗ «Про організацію та проведення лабораторної діагностики сифілісу» (лист МОЗ України від 16.09.2013) з урахуванням усіх аспектів, означених у проекті відповідного наказу. Пропозиції та зауваження стосовно проекту цього наказу надіслати президенту УАЛДВК для аналізу і узагальнення з подальшим направленням одностайного рішення нашої фахової Асоціації до МОЗ України та Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.
9. Провести в усіх осередках УАЛДВК розгляд та обговорення наказу МОЗ України від 05.10.2011 № 646, яким передбачається делегування лікарями-дерматовенерологами частини своїх функціональних повноважень лікарям за фахом «Загальна практика — сімейна медицина». Пропозиції та зауваження щодо ряду пунктів цього наказу надіслати президенту УАЛДВК для узагальнення та подальшого направлення нашого спільного рішення до МОЗ України та Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.
10. З метою підвищення фахового рівня лікарів-дерматовенерологів, а також надання обґрунтованих пропозицій щодо раціональних підходів до реформування дерматовенерологічної галузі з урахуванням зарубіжного досвіду та вагомих вітчизняних здобутків активізувати роботу щодо висвітлення та публічного обговорення актуальних проблем дерматовенерології на шпальтах фахових видань, зокрема журналу Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів «Український журнал дерматології, венерології, косметології».
11. Продовжувати співробітництво з міжнародними організаціями дерматовенерологів, зокрема Європейською академією дерматологів та венерологів (ЄАДВ), брати активну участь у роботі Координаційної ради дерматовенерологів і косметологів країн СНД.
12. У 2014 р. продовжити практику щорічного преміювання молодих-науковців та практиків-членів УАЛДВК відповідно до Положення про преміювання молодих членів УАЛДВК — науковців і практиків.
13. Завідувачам профільних кафедр медичних ВНЗ України розглянути на засіданнях кафедр питання уніфікації навчальної програми «Дерматовенерологія» згідно з міжнародними вимогами до кредитно-модульної системи та положеннями Болонської декларації. Провести розгляд та обговорення робочої навчальної програми елективних курсів «Дерматоонкологія» та «Медична косметологія».
14. У 2014 р. здійснювати розсилку науково-практичного видання «Український журнал дерматології, венерології, косметології» членам УАЛДВК за рахунок коштів УАЛДВК на підставі установчого договору співзасновників видання — НМУ ім. О.О. Богомольця, УАЛДВК, ПП «ІНПОЛ ЛТМ» та договору УАЛДВК з видавцем журналу — ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» від 12.01.2012.
15. Вивести зі складу Президії УАЛДВК як переобрану в 2013 р. голову осередку УАЛДВК Херсонської МШВП Межерицьку Світлану Віталіївну.
16. Увести до складу Президії УАЛДВК Балабанцева Михайла Григоровича як новообраного голову осередку УАЛДВК Херсонської МШВП.
17. Вивести зі складу Президії УАЛДВК Почесного Президента УАЛДВК Коляденка Володимира Григоровича та голову осередку УАЛДВК Автономної Республіки Крим Чінова Геннадія Петровича у зв'язку зі смертю.

18. Провести в м. Івано-Франківську 22–23 жовтня 2014 р. Всеукраїнську науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Інтеграція науки і практики в оптимізації надання дерматовенерологічної допомоги».
19. Встановити норму представництва делегатів від регіональних осередків УАЛДВК 1 : 10.
20. Утворити Організаційний комітет для проведення науково-практичної конференції «Інтеграція науки і практики в оптимізації надання дерматовенерологічної допомоги» у складі Виконавчого комітету УАЛДВК та членів Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК.
21. Головою Організаційного комітету науково-практичної конференції «Інтеграція науки і практики в оптимізації надання дерматовенерологічної допомоги» обрати президента УАЛДВК професора Степаненка В.І.
22. Провести засідання Організаційного комітету з підготовки до проведення науково-практичної конференції «Інтеграція науки і практики в оптимізації надання дерматовенерологічної допомоги» у травні 2014 р.
23. За сприяння розвитку дерматовенерології в Україні, особистий внесок у розвиток та зміцнення дерматовенерологічної науки і практики, заслуги у благодійній та громадській діяльності, спрямованій на допомогу хворим дерматовенерологічного профілю, нагородити Почесною відзнакою УАЛДВК за 2013 р. — нагрудним знаком «Честь і пошана від української дерматовенерології» із врученням посвідчення, сертифікату і грошової винагороди у розмірі 1000 грн:
  - *Паламарчук Валентину Митрофанівну* — лікаря-дерматовенеролога ПМП «Медична практика» м. Хмельницького;
  - *Склярова Володимира Івановича* — голову Житомирського обласного осередку УАЛДВК, к. мед. н., лікаря-дерматовенеролога Житомирського ОШВД;
  - *Ткача Василя Євтихійовича* — голову Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК, доцента кафедри Івано-Франківського національного медичного університету;
  - *Турик Ніну Василівну* — головного лікаря Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні;
  - *Нешкова Миколая Стефановича* — доцента кафедри дерматовенерології Луганського державного медичного університету;
  - *Щербакова Анатолія Олексійовича* — лікаря-ординатора поліклінічного відділення Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру;
  - *Кравченка Володимира Григоровича* — голову Полтавського обласного осередку УАЛДВК, професора.
24. Головам місцевих осередків УАЛДВК визначити кандидатури номінантів для нагородження Почесною відзнакою УАЛДВК «Честь і пошана від української дерматовенерології» у 2014 році і надіслати їх до Президії УАЛДВК для розгляду до 1 серпня 2014 р.
25. З метою оцінки етичних аспектів діяльності членів Асоціації затвердити Положення про «Комісію з питань етики при УАЛДВК».
26. Обрати Комісію з питань етики при УАЛДВК у складі:
  - *Кравченка В.Г.* — голови Полтавського обласного осередку УАЛДВК, професора;
  - *Глухенького Б.Т.* — Почесного Президента АУЛДВК, професора;
  - *Проценко Т.В.* — завідувачки кафедри дерматокосметології та естетичної медицини Донецького національного медичного університету, професора;
  - *Калюжної Л.Д.* — завідувача кафедри дерматології та венерології КМАПО імені П.Л. Шупика, професора;
  - *Хари О.І.* — голови Тернопільського обласного осередку УАЛДВК, доцента.
27. Затвердити звіт про діяльність УАЛДВК у 2013 р. та план заходів УАЛДВК на 2014 р.
28. Членам УАЛДВК ліквідувати заборгованість зі сплати членських внесків за 2013 р. до 1 листопада 2013 р.
29. На 2014 р. затвердити такий розмір і порядок сплати членських внесків:
  - для індивідуальних членів вступний внесок становить 100 грн; щорічний членський внесок — 100 грн;
  - для колективних членів вступний внесок становить 600 грн, щорічний членський внесок — 300 грн;
  - члени УАЛДВК, які перебувають у декретній відпустці, щорічних внесків не сплачують протягом терміну декретної відпустки;
  - сплату послуг за перерахування членських внесків на розрахунковий рахунок УАЛДВК здійснювати за рахунок членських внесків.

30. У разі несвоєчасної (до 1 червня 2014 р.) сплати внесків у повному обсязі припинити розсилку номерів «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» в осередки, а в разі несплати членами УАЛДВК членських внесків протягом року відповідно до Положення про членство в УАЛДВК позбавляти їх членства в Асоціації з вилученням сертифікатів.
31. Головам місцевих осередків УАЛДВК щоквартально (до 1 березня, 1 червня, 1 вересня, 1 грудня 2013 р.) надсилати в секретаріат УАЛДВК дані про кількість членів в осередках у зв'язку з випуском необхідної кількості та адресною розсилкою номерів «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» членам УАЛДВК.
32. Видати за рахунок коштів УАЛДВК календар на 2014 р. та безоплатно розіслати його усім членам УАЛДВК.
33. Здійснити за рахунок коштів УАЛДВК річну передплату 3 фахових зарубіжних періодичних видань на 2014 р.
34. Затвердити рішення зборів Вінницького, Волинського, Донецького, Житомирського, Кіровоградського, Львівського, Луганського, Рівненського, Хмельницького, Одеського, Чернігівського, Київського, Запорізького обласних осередків та Київського міського осередку, Херсонської МШВП про членство та зміну керівництва в осередках УАЛДВК.
35. Затвердити списки персональних даних членів УАЛДВК Волинського, Донецького, Львівського, Запорізького, Луганського, Тернопільського, Черкаського, Хмельницького обласних осередків УАЛДВК.
36. Осередкам, які не подали персональних даних членів УАЛДВК, ліквідувати заборгованість щодо подання документів до 1 грудня 2013 р.
37. Взяти участь у проведенні Дня меланоми в Україні у травні 2014 р.
38. Осередкам, які не сплатили членських внесків за 2013 р., ліквідувати заборгованість до 1 грудня 2013 р.
39. Затвердити звіт про роботу Виконавчого комітету УАЛДВК у 2013 р.
40. Затвердити кошторис УАЛДВК за 2012 р. та план роботи Виконавчого комітету УАЛДВК на 2014 р.
41. Здійснювати інформаційне забезпечення сайту УАЛДВК за рахунок коштів УАЛДВК.
42. Передбачити кошти УАЛДВК на юридичну консультацію з питань діяльності Асоціації.
43. До 1 березня 2014 р. надати Ревізійній комісії УАЛДВК необхідні матеріали для перевірки діяльності УАЛДВК у 2013 р.

# Відзначено Почесною відзнакою УАЛДВК «Честь і пошана від української дерматовенерології» у 2013 році



## Подання від Хмельницького обласного осередку УАЛДВК

**Паламарчук Валентина Митрофанівна.** Народилася 8 травня 1948 року в смт Залізці Зборівського району Тернопільської області.

В 1972 році закінчила Тернопільський державний медичний інститут за спеціальністю «Лікувальна справа» та отримала направлення на роботу районним дерматологом Теофільського району Хмельницької області.

В 1980 році переведена на посаду лікаря-дерматовенеролога Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру, в якому пропрацювала до 2001 року.

Із 2002 року до сьогодні працює лікарем-дерматовенерологом приватного малого підприємства «Медична практика».

Постійно працює над упровадженням у медичну практику новітніх методів профілактики, діагностики та лікування гострозаразних хвороб шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом. Бере активну участь у пропагуванні медичних знань серед населення. Свій багатий досвід охоче передає молодшому поколінню лікарів-дерматовенерологів.

Лікаря-дерматовенеролога В.М. Паламарчук за добросовісне виконання своїх обов'язків, високий професіоналізм, чуйне ставлення до хворих, активну участь у громадському житті неодноразово нагороджено грамотами обласного управління охорони здоров'я. Має великий авторитет серед співробітників та хворих.

## Подання від Житомирського обласного осередку УАЛДВК

**Скрягов Володимир Іванович.** Народився 1941 року. Трудову діяльність розпочав на шахтах Донбасу робітником очисного забою. У 1962 році закінчив гірничий технікум. З 1962 до 1965 року проходив строкову службу в армії. У 1971 році після закінчення навчання у Ворошиловградському медичному інституті направлено на роботу до Житомирського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. З 1973 до 2005 року – головний лікар Житомирського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, головний позаштатний дерматовенеролог обласного управління охорони здоров'я. З 2005 до 2009 року – заступник головного лікаря обласного шкірно-венерологічного диспансеру. З 2009 року донині – лікар-дерматовенеролог. Протягом 42 років очолює Житомирське товариство лікарів-дерматовенерологів, є головою Житомирського обласного осередку УАЛДВК. Загальний стаж роботи – 55 років, з них за спеціальністю – 42. У 1982 році захистив кандидатську дисертацію. Має грамоти Міністерства охорони здоров'я України, нагороджений медаллю «За трудову доблесть».

## Подання від Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК

**Ткач Василь Євтихійович.** Народився 30 вересня 1938 року. Заслужений лікар України, член Нью-Йоркської академії наук, кандидат медичних наук, доцент кафедри Івано-Франківського національного медичного університету, лікар вищої кваліфікаційної категорії. Загальний медичний стаж – 56 років, лікарський – 47 років, дерматовенерологічний – 45 років. Член Українського товариства дерматовенерологів з 1968 року, очолював обласне наукове товариство дерматовенерологів з 1985 до 2001 року, голова Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК. Автор понад 300 наукових робіт, співавтор чотирьох монографій, двох методичних посібників, трьох

підручників для студентів вищих навчальних медичних закладів. Неодноразово нагороджений грамотами Міністерства охорони здоров'я України. Високопрофесійний та авторитетний науковець і дерматовенеролог-практик.

### **Подання від Київського міського осередку УАЛДВК**

**Турик Ніна Василівна.** Народилася 13 жовтня 1941 року. У 1966 році закінчила Київський медичний інститут. З 1966 до 1982 року працювала дитячим дерматовенерологом Дитячої шкірно-венерологічної лікарні № 5 м. Києва. З 1982 до 1985 року — завідувач дитячого венерологічного відділення Дитячої шкірно-венерологічної лікарні № 5. У 1986—1987 роках — лікар медичного пункту при консульстві в Народній Республіці Ангола. З 1988 до 1992 року брала участь у будівництві та введенні в експлуатацію Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні на 300 ліжок з консультативною поліклінікою, яка є клінічною базою кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика. З 1992 року — керівник і головний лікар Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні. За час роботи в галузі охорони здоров'я виявила високі професійні та організаторські здібності. Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня — єдиний в Україні та в місті Києві лікувально-профілактичний заклад, на базі якого розташовані не лише лікувальні відділення, а й відділення реабілітації дітей та підлітків зі шкірними та венеричними хворобами.

У 1982 році нагороджена орденом «Знак пошани». В 2002 році Указом Президента України присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України». Неодноразово нагороджена почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації, Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, Оболонської районної в місті Києві державної адміністрації.

### **Подання від Луганського обласного осередку УАЛДВК**

**Нешков Миколай Стефанович.** Народився 1931 року. У 1951 році вступив до Київського військово-медичного училища, після закінчення якого з 1954 до 1958 року працював фельдшером у лавах Радянської Армії. У 1958 році вступив до Луганського медичного інституту, після закінчення якого у 1964 році отримав направлення на роботу до Луганської обласної лікарні на посаду завідувача сексологічного кабінету.

З 1966 до 1970 року М.С. Нешков заочно закінчив Луганський педагогічний інститут (факультет фізичного виховання). У 1969 році захистив кандидатську дисертацію та був зарахований на посаду асистента кафедри дерматовенерології Луганського медичного інституту. У жовтні 1979 року М.С. Нешков отримав учене звання доцента та продовжував працювати на кафедрі дерматовенерології до 2000 р. Автор понад 35 наукових праць, а також понад 30 раціоналізаторських пропозицій. Виступає з доповідями на обласних, міжвузівських, республіканських конференціях і семінарах. Продовжує брати активну участь у громадській роботі.

За досягнуті успіхи в галузі охорони здоров'я та активну участь у громадському житті міста Луганська нагороджений ювілейною медаллю «За доблесну працю».

**Щербаков Анатолій Олексійович.** Народився 1924 року. З 1941 року працював на Омському військовому заводі, а у 1942 році його призвано до лав Червоної Армії. Учасник бойових дій, брав участь у звільненні від німецьких окупантів міст Смоленськ, Орша, Борисов, Мінськ, Гродно, Сувалки, Ліда, а також міст Литви і Польщі. За бойові заслуги нагороджений двома орденами Вітчизняної війни 2-го ступеня, орденом Червоної Зірки, орденом Слави 3-го ступеня, медалями «За відвагу», «За взяття Кенігсберга» та ін.

Після закінчення Оренбурзького медичного інституту (1947—1952) був направлений на Тихоокеанський флот, де служив у м. Радянська Гавань начальником медичної служби окремої військової частини.

З 1957 року працював на посаді лікаря-ординатора, а потім завідувача поліклінічного відділення Оренбурзького обласного шкірно-венерологічного диспансеру. В липні 1960 року переїхав до м. Ворошиловграда, де працював лікарем-ординатором Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру та завідувачем сектору кадрів обласного управління охорони здоров'я. З 1961 до 1971 року працював на посаді інструктора відділу адміністративних органів обкому Компартії України. У 1971 році призначено на посаду головного лікаря Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. На цій посаді А.О. Щербаков працював до виходу на пенсію у 1985 році. З 1985 до 1998 року продовжував працювати на посаді лікаря Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

За сумлінну працю в галузі охорони здоров'я нагороджено орденом Трудового Червоного Прапора, медаллю «За трудову доблесть», знаком «Відмінник охорони здоров'я».

### **Подання від Полтавського обласного осередку УАЛДВК**

**Кравченко Володимир Григорович.** Народився 14 серпня 1938 року в місті Золочеві на Харківщині. Після закінчення лікувального факультету Харківського державного медичного інституту з рекомендацією на наукову роботу розпочав лікарську діяльність у 1961 році районним лікарем-дерматовенерологом. Після аспірантури при Українському (Харківському) науково-дослідному інституті дерматології та венерології (1966) працював у цьому закладі до 1975 року, спочатку на посаді молодшого, а потім старшого наукового співробітника з виконанням обов'язків ученого секретаря інституту. З 1975 до 2002 року працював у Полтавському медичному стоматологічному інституті, де пройшов шлях від асистента до професора, завідувача кафедри шкірно-венеричних хвороб (з 1989 року). У 1970 році захистив кандидатську, а в 1986-му докторську дисертації. Автор понад 350 наукових праць, першого підручника українською мовою «Шкірні та венеричні хвороби» для студентів вищих медичних навчальних закладів (Київ, 1995), співавтор навчального посібника «Геронтологія» (2000), численних методичних рекомендацій, наукових розробок і винаходів. В.Г. Кравченко — автор відомого у світі антисептичного лікарського препарату «Цидіпол», що як винахід зареєстровано в Міжнародному патентному центрі (Швейцарія). Препарат запатентовано в Україні, США, Російській Федерації, Казахстані, внесено до реєстрів лікарських засобів України та РФ. Виробництво «Цидіполу» освоїли фармацевтичні підприємства Росії, України та Казахстану. Як науковий експонат «Цидіпол» удостоєно срібної медалі ВДНГ СРСР (1990). В.Г. Кравченко постійно виконує почесні громадські обов'язки: з 1989 року — незмінний голова Полтавського обласного товариства дерматовенерологів (з 2001-го — голова ради Полтавського обласного осередку Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів), голова Полтавського осередку Всеукраїнського лікарського товариства, член його правління, з 1994 року — голова Полтавської обласної організації Міжнародного товариства прав людини (МТПЛ, штаб-квартира — м. Франкфурт-на-Майні), входить до правління Української секції МТПЛ. З 2009 року очолює Громадську раду при Управлінні внутрішніх справ МВС України в Полтавській області. Плідну науково-лікарську діяльність професора В.Г. Кравченка відзначено державним знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1987), медаллю «Ветеран праці», знаком Міністерства освіти «Відмінник освіти України». За високі наукові досягнення в 2006 році удостоєно відзнакою «Медичний Олімп» Міністра охорони здоров'я, Міністра освіти, в 2007 році Указом Президента України присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». В 2010 році нагороджено Почесною грамотою Президії Верховної Ради України.

В.І. Степаненко<sup>1</sup>, В.В. Короленко<sup>1,2</sup>, О.В. Богомолець<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Департамент охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації, Київ

<sup>3</sup> Інститут дерматокосметології доктора Ольги Богомолець, Київ

## Сучасні організаційні підходи до контролю за захворюваністю на меланому: світовий та український досвід

Меланома виявляється рідше, ніж інші види раку шкіри. Однак це захворювання значно небезпечніше, особливо якщо його не виявлено на ранній стадії. Меланома викликає більшість (75 %) смертей, пов'язаних з раком шкіри. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку діагностують близько 160 тис. нових випадків меланоми, а помирають щорічно від цієї страшної хвороби близько 48 тис. осіб. В Україні захворюваність на меланому шкіри посідає шістнадцяте місце у структурі злоякісних новоутворень. Проблема захворюваності на меланому та її контроль є однією з актуальних проблем дерматовенерології. Провідна роль у її розв'язанні дотепер належить принципам ранньої діагностики та ефективної профілактики.

Всеєвропейська кампанія з профілактики онкозахворювань шкіри Eumelanoma, що поширилася й на Україну, покликана забезпечити надання інформації кожній людині про способи запобігання розвитку раку шкіри, ранню діагностику та лікування раку шкіри; застосування сучасних телемедичних технологій, введення в межах спеціальності «Дерматовенерологія» субспеціальності «Дерматоонкологія». Дуже важливими для розвитку системи заходів з контролю за захворюваністю на меланому є відносини державного та приватного секторів економіки. Для максимально ефективного забезпечення контролю за захворюваністю на меланому в Україні доцільно залучати державні, приватні та громадські ресурси.

### Ключові слова

Меланома, дерматоонкологія, телдерматологія, проект «Євромеланома».

За статистичними даними, меланома зустрічається рідше, ніж інші види раку шкіри. Однак це захворювання значно небезпечніше, особливо якщо не виявлене на ранній стадії. Меланома викликає більшу кількість (75 %) смертей (пов'язаних з раком шкіри), ніж рак шкіри [10]. У світі лікарі діагностують близько 160 тис. нових випадків меланоми щороку. Високі рівні захворюваності в Океанії, Північній Америці, Європі, Південній Африці та Латинській Америці [16], парадоксальне зниження показника спостерігається на півдні Італії та Сицилії. Ця географічна структура відображає поєднання впливу ультрафіолетового опромінення з рівнем пігментації шкіри в популяції [9, 11].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в усьому світі щороку від меланоми помирають близько 48 тис. осіб [15]. В Україні меланома шкіри за рівнем захворюваності посідає 16 місце серед усіх злоякісних новоутворень, а за приростом захворюваності — лідерські

позиції (+5,4 % на рік). Показник середнього кумулятивного 5-річного виживання хворих на меланому шкіри в Україні становить 48,5 % [3]. Очевидно, що захворюваність на меланому та контроль за нею — одна з актуальних проблем дерматовенерології. Провідне місце у її розв'язанні дотепер посідають принципи якомога більш ранньої діагностики та ефективної профілактики.

Одним із сучасних підходів до контролю меланоми, побудованих на цих принципах, є всеєвропейський проект профілактики онкозахворювань шкіри «Євромеланома», що покликаний забезпечити надання інформації кожній людині про способи запобігання розвитку раку шкіри, ранню діагностику та лікування. Проект започатковано в Бельгії 1999 року. На сьогодні він поширився у 29 країнах світу, зокрема і в Україні.

Результати проекту «Євромеланома» у 2009 та 2010 роках узагальнено в роботі групи експертів [13]. Близько двох третин оглянутих пацієнтів становили жінки, причому відсоток

жінок був найвищим у Східній Європі. Середній вік оглянутих — 33–60 років. У Бельгії, Німеччині, Швеції, Швейцарії та Мальті до реалізації проекту було залучено більше осіб похилого віку порівняно з іншими країнами. Найбільший відсоток припадав на жінок віком 20–34 років (17 %). Показник захворюваності дітей і підлітків становив 7 %. Головними причинами відвідання пацієнтами заходів проекту «Євромеланома» стали численні родимки (40 % обстежених) або нові підозрілі ураження шкіри (27 %). Протягом 2009–2010 років у цих країнах виявлено 3618 випадків ураження з підозрою на меланому. Її середня частота становила 2,8 %, у 8 % обстежених запідозрено рак шкіри. Середній вік пацієнтів з підозрою на меланому, базальноклітинну карциному (basal cell carcinoma, BCC) і плоскоклітинний рак (squamous cell carcinoma, SCC) становив 44, 65 і 67 років відповідно. Частота виявлення випадків підозри на меланому суттєво відрізнялася в різних країнах (для меланоми — 1–19 %, для BCC — 0–11 %, для SCC — 0–2 %). PPV меланоми (відсоток гістопатологічно підтверджених випадків меланоми серед усіх пацієнтів з підозрою на меланому) становив від 3 до 100 % (у середньому 13 %). Рівень виявлення меланоми (відсоток гістопатологічно підтверджених випадків меланоми серед усіх обстежених) варіював від 0,1 % у Греції та Чехії до 1,1 % у Швеції і 1,9 % в Україні.

Вивчення факторів ризику показало, що більше уражень з підозрою на меланому виявлено в обстежених, які мали понад 50 родимок, порівняно з тими, в кого їх було менше ніж 50 (20 та 8 % відповідно;  $p < 0,001$ ), та/або атипових родимок (72 та 17 % серед тих, хто мав типові родимки;  $p < 0,001$ ). Актинічний кератоз, індикатори хронічного пошкодження сонцем у рази частіше зустрічалися в обстежених з підозрою на BCC, ніж без такої підозри (29 та 9 % відповідно;  $p < 0,001$ ). В обстежених з підозрою на SCC зв'язок з наявністю кератозу виявився ще вищим (56 та 9 % відповідно;  $p < 0,001$ ); крім того, значущим фактором була робота на відкритому повітрі порівняно з роботою у приміщенні (33 та 21 % відповідно;  $p < 0,001$ ).

Група європейських експертів у 2013 році проаналізувала вплив реалізації проекту «Євромеланома» на громадську і професійну освіту та ставлення до профілактики раку шкіри [7]. Письмове анкетування національними координаторами 21 країни, де було до 2010 року оглянуто до 260 тис. осіб, показало, що в акції взяли участь від 20 до 40 % дерматологів, що працюють, у кожній країні. Частка обстеженого населення становила від 0,047 ‰ у Польщі до 0,6 ‰ у Швейцарії.

Усі респонденти вважають, що проект «Євромеланома» наголошує на центральній ролі дерматологів як фахівців з раку шкіри, привертає увагу до значущості дерматологів та дерматології у суспільстві, підвищує поінформованість громадськості про рак шкіри і суспільний попит на його скринінг.

Проект «Євромеланома» був першим загальнонаціональним проектом, організованим для скринінгу раку шкіри у країнах Центральної та Східної Європи і Балтії, на відміну від багатьох західноєвропейських країн, де профілактичні заходи тривають уже понад 20 років. Цей проект надзвичайно важливий для регіону Центрально-Східної Європи, який характеризується високими показниками смертності, пізньої діагностики і низького рівня виживання при меланомі [6, 12].

Інший підхід, побудований на принципах якомога ранішої діагностики та ефективної профілактики, передбачає застосування сучасних телемедичних технологій.

Нагадаємо, що, згідно з даними метааналізу, представленими S.K. Hui, T.W. Wong, усі країни світу поділяються на чотири категорії залежно від показника летальності хворих на меланому шкіри (case fatality ratio — CFR = кількість померлих за рік від меланоми шкіри/кількість уперше виявлених випадків меланоми за рік). 1-ша категорія (CFR < 20 %): Північна Америка, Австралія, Нова Зеландія; 2-га (CFR = 20–30 %): Західна Європа; 3-тя (CFR = 30–50 %): Південна та Центральна Америка, Східна Європа, Західна Азія; 4-та (CFR > 50 %): Східна Азія та Африка [8].

Саме тому викликає інтерес успішний досвід теледерматологічної служби Нової Зеландії, організованої в рамках реалізації урядової ініціативи «Первинна медико-санітарна допомога: краще, швидше, зручніше», покликаної наблизити якісну кваліфіковану вторинну медичну допомогу до кожного пацієнта.

Австралазійський регіон (Австралія, Нова Зеландія, Тасманія та прилегла частина Океанії) характеризується одним з найвищих рівнів захворюваності на меланому (20–40 випадків на 100 тис. населення), що пов'язують у першу чергу зі стоншенням озонового шару над цією територією. Також щороку тут реєструють близько 67 тис. нових випадків інших злоякісних новоутворень шкіри.

Важливу роль у діагностуванні та лікуванні як меланоми, так і немеланомних злоякісних новоутворень шкіри тут відіграють лікарі-дерматологи. Разом з тим консультативний прийом дерматолога в Новій Зеландії обмежується недостатньою забезпеченістю лікарями цієї спеціальності (1 на 77 тис. населення), оскільки новозе-

ландська дерматологічна служба побудована за британською моделлю [4].

Численні дослідження показали, що лікарі загальної практики і хірурги меншою мірою здатні досягти діагностичної точності, ніж дерматологи, в ранній діагностиці злоякісних новоутворень шкіри. Виходом із ситуації, що склалася, може бути залучення телемедицини. З цією метою при кафедрі дерматології в Госпіталі Ваїкато в місті Гамільтон за рахунок коштів управління охорони здоров'я регіону Ваїкато було створено віртуальну клініку уражень шкіри (Virtual Lesion Clinic, VLC). Дослідження проведено в рамках реалізації ініціативи уряду Нової Зеландії «Первинна медико-санітарна допомога: краще, швидше, зручніше», покликаної наблизити якісну кваліфіковану вторинну медико-санітарну допомогу в дім кожного пацієнта [5].

Мешканців цього регіону було запрошено відвідати віртуальну клініку уражень шкіри, розташовану за 2 км від лікарні. Спеціально навчені медсестри (melanographer) отримували від них інформовану згоду і заповнювали стандартизовані історії хвороби. Використовуючи спеціальні камери, одержували регіональні макроскопічні та дермоскопічні зображення уражень шкіри, які потім завантажували на захищений сервер.

Кожен випадок віддалено розглядав один із двох досвідчених теледерматологів. Оцінку, як правило, проведено протягом 24 годин. Де це було можливо, встановлено діагноз і визначено подальшу тактику лікування. Серед варіантів — виготовлення повторних зображень для спостереження в динаміці або направлення на лікування. Таке лікування міг забезпечувати лікар загальної практики, медсестра дерматологічної клініки, дерматолог чи пластичний хірург госпіталю. Коли діагноз неможливо було встановити, пацієнт отримував призначення безпосередньої наочної консультації в клініці. Паралельно аналогічну групу пацієнтів обстежено за принципом класичної консультації FTF (англ. face-to-face — обличчя до обличчя), яку проводили в дерматологічних клініках за направленням лікаря загальної практики.

Після завершення дослідження проведено опитування пацієнтів та їхніх лікарів загальної практики в групах VLC та FTF з приводу часу очікування, зручності та конфіденційності дослідження. Також проведено фінансовий аналіз для визначення економічної доцільності теледерматології порівняно з традиційною консультацією.

Результати показали, що у 88 % випадків пацієнтам не потрібно відвідувати спеціалізовану дерматологічну клініку для діагностики. Час очікування результатів зменшується, що робить можливим раннє хірургічне втручання при тако-

му серйозному захворюванні, як меланома. Оскільки пацієнтам часто доводиться долати великі відстані до дерматолога, створення клінік теледермоскопії у сільських громадах сприятиме розширенню доступу до експертної допомоги, а також скороченню транспортних витрат і часу очікування пацієнтів. Клінічні фотографії частіше залучаються у телемедичну практику, але за відсутності дерматоскопічних зображень їх часто недостатньо для встановлення діагнозу.

Фінансовий аналіз показав значну економію коштів у групі VLC. Середні витрати на один випадок у цій групі становили 264,48 новозеландського долара проти 306,48 новозеландського долара в групі очного консультування навіть без урахування транспортних витрат (економія 14 %) [14].

Засоби телемедицини та теледерматології нині застосовують і українські фахівці. Так, у травні 2012 року в рамках проекту «Євромеланома» Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів у партнерстві з Інститутом дерматокосметології доктора Богомолець провела День діагностики меланоми в Україні, під час якого було оглянуто 4604 особи. 820 пацієнтів фахівці Інституту дерматокосметології доктора Богомолець оглянули за допомогою оснащення проекту дистанційної діагностики родимок та ІТ-технологій [2]. Це дуже важливий захід, адже, як свідчить статистика, летальність від меланоми в Україні протягом п'яти останніх років становить 95 %, тоді як у США — лише 5 %, у країнах Європи — 5–10 %. Таку різницю можна пояснити насамперед пізніми термінами діагностування хвороби. Протягом 2009–2012 років під час Днів діагностики меланоми в Україні було виявлено понад 160 випадків меланоми шкіри, приблизно 500 — базально-клітинного і плоскоклітинного раку шкіри, понад 2 тис. — передракових захворювань шкіри.

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 проведено черговий Всеукраїнський день діагностики меланоми. 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 [1].

Суттєво підвищити рівень своєчасності діагностики та знизити показник смертності від меланоми в Україні можливо за допомогою ви-

користання сучасних комп'ютерних та телекомунікаційних технологій. Слід зазначити, що теледерматологія дає змогу не лише дистанційно діагностувати захворювання шкіри, а й масово проводити скринінг-огляди груп населення, інформувати про механізми діагностування та лікування в Україні, а також про профілактику онкозахворювань шкіри.

## Висновки

Враховуючи світовий досвід, прикладами якого є всеєвропейський проект «Євромеланома» та впровадження теледерматологічних технологій у діагностику онкопатології шкіри, контроль захворюваності на меланому шкіри — грізне онкологічне захворювання з високим ризиком летальності — потребує системного підходу до розв'язання проблеми. Запровадження світових досягнень, безперечно, надзвичайно важливе для подальшого розвитку профілактичного напрямку, зокрема і просвітницької роботи серед населення. Важливим і своєчасним стане запровадження в Україні теледерматологічної мережі. Теледерматологія покликана стати потужним інструментом максимального підвищення доступності кваліфікованої медичної допомоги населенню України з мінімізацією витрат. Вважаємо за доцільне обґрунтоване збереження наявної мережі дерматовенерологічних закладів (диспансерів, відділень, кабінетів) з покладенням на них функцій абонентських вузлів та центрів дистанційного дерматовенерологічного консультування відповідно до рівня закладу. З метою скринінгу злоякісних новоутворень шкіри доцільно масово проводити теледермоскопію із залученням підготовлених фахівців. Впровадження теледерматології у практику української

охорони здоров'я дасть змогу забезпечити значну економію коштів, підвищити ефективність і збільшити часову та просторову доступність дерматологічної, зокрема дерматоонкологічної, допомоги для кожного жителя України.

На часі також уведення у межі спеціальності «Дерматовенерологія» субспеціальності «Дерматоонкологія», оскільки лише в разі визначення того, що практикувати її можуть тільки дерматовенерологи, які пройшли спеціальну підготовку з онкології, з'явиться можливість упорядкувати ситуацію як з раннім виявленням, так і з диспансеризацією та своєчасним адекватним лікуванням хворих на онкопатологію шкіри, в першу чергу меланому. Адже в більшості країн світу такими проблемами займаються саме кваліфіковані дерматологи. Зокрема, у США хірургія шкіри, що охоплює проблеми дерматоонкології, є субспеціальністю дерматології.

Надзвичайно важливі також відносини державного та приватного секторів економіки у питаннях розвитку системи заходів з контролю за захворюваністю на меланому. Держава за визначенням бере на себе питання розроблення та впровадження відповідного нормативного забезпечення (після належного громадського обговорення). Низка успішних проектів цього напрямку у світі, насамперед телемедичних, працюють на основі ресурсів державних закладів або з використанням засад державно-приватного партнерства. Водночас позитивно зарекомендували себе громадські ініціативи, яскравим прикладом яких є проект «Євромеланома». Тому для максимально ефективного забезпечення контролю за захворюваністю на меланому в Україні доцільно залучати як державні, так і приватні та громадські матеріальні, технічні, кадрові ресурси.

*Автори висловлюють щирю вдячність почесному ад'юнкту-професорові Аманді Оуклі (Нова Зеландія) за люб'язно надані матеріали з організації створеної під її керівництвом теледерматологічної служби*

## Список літератури

- 17 травня 2013. День діагностики меланоми. Офіційна інформація УАЛДВК // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 12—13.
- День діагностики меланоми. Офіційна інформація УАЛДВК // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 2 (45).— С. 12—14.
- Коровін С.І., Остафійчук В.В., Кукушкіна М.Н., Палівець А.Ю. Дайджест доповідей науково-практичного семінару з міжнародною участю «Меланома шкіри: досягнення та перспективи», 12 квітня 2013 р., Київ // Клин. онкологія. — 2013.— № 2 (10).— С. 45—48.
- Степаненко В.І., Короленко В.В. Структура організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги у провідних країнах світу в аспекті перспектив реформування дерматовенерологічної служби в Україні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1 (44).— С. 10—18.
- Better, Sooner, More Convenient' Primary Health Care. New Zealand Ministry of Health, Primary Health Care. n.d. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/phcs-bsmc>.
- Forsea A.M., del Marmol V., de Vries E. et al. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities // Br. J. Dermatol.— 2012.— Vol. 167.— P. 1124—1130.
- Forsea A.M., Euromelanoma Working Group, Marmol del V. Impact, challenges and perspectives of Euromelanoma, a pan-European campaign of skin cancer prevention // JEADV.— 2013.— Vol. 27.— P. 1317—1324.
- Hui S.K., Wong T.W. Low awareness and high case fatality ratio—a crosssection analysis of cutaneous melanoma from all countries // 5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (Vienna, Austria, 12—16 May 2009).— Vienna.— P. 218.
- Jemal A. Cancer statistics 2008 / Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. // CA Cancer J. Clin. — 2008.— Vol. 58 (2).— P. 71—96.
- Jerant A.F., Johnson J.T., Sheridan C.D., Caffrey T.J. Early detection and treatment of skin cancer // Am. Fam. Physician. — 2000.— Vol. 62 (2).— P. 357—368, 375—376, 381—382.

11. Jost L.M. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma // *Annals of Oncology*.— 2003.— Vol. 14 (7).— P. 1012–1013.
12. Karim-Kos H.E., de Vries E., Soerjomatarama I. et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990 s. // *Eur. J. Cancer*.— 2008.— Vol. 44.— P. 1345–1389.
13. Leest van der R.J.T., Vries de E. et al. The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010 // *JEADV*.— 2011.— Vol. 25.— P. 1455–1465.
14. Lim D., Oakley A.M.M., Rademaker M. Better, sooner, more convenient: A successful teledermoscopy service // *Austr. J. of Dermatol.*— 2012.— Vol. 53.— P. 22–25.
15. Lucas R., McMichael A., Smith W. et al. Solar Ultraviolet Radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation // *World Health Organization (WHO Press), Geneva Switzerland, 2006.— 258 p.*
16. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics 2002 // *CA Cancer J. Clin.* — 2005.— Vol. 55 (2).— P. 74–108.

В.И. Степаненко<sup>1</sup>, В.В. Короленко<sup>1,2</sup>, О.В. Богомолец<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

<sup>2</sup> *Департамент здравоохорони Київської обласної державної адміністрації, Київ*

<sup>3</sup> *Інститут дерматокосметології доктора Ольги Богомолец, Київ*

## Современные организационные подходы к контролю за заболеваемостью меланомой: мировой и украинский опыт

Меланома выявляется реже, чем другие виды рака кожи. Однако это заболевание значительно опаснее, особенно если не обнаружено на ранней стадии. Меланома вызывает большинство (75 %) смертей, связанных с раком кожи. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно диагностируют около 160 тыс. новых случаев меланомы, а умирают ежегодно от этой страшной болезни около 48 тыс. человек. В Украине заболеваемость меланомой кожи занимает шестнадцатое место в структуре злокачественных новообразований. Заболеваемость меланомой и контроль над ней являются одной из актуальных проблем дерматовенерологии. Ведущее место в ее решении до сих пор занимают принципы ранней диагностики и эффективной профилактики.

Общеввропейская кампания по профилактике онкозаболеваний кожи «Евромеланома», распространившаяся и на Украину, призвана обеспечить предоставление информации каждому человеку о способах предотвращения развития рака кожи, раннюю диагностику и лечение рака кожи, применение современных телемедицинских технологий, введение в рамках специальности «Дерматовенерология» субспециальности «Дерматоонкология». Очень важными для развития системы мер по контролю за заболеваемостью меланомой являются отношения государственного и частного секторов экономики. Для максимально эффективного обеспечения контроля за заболеваемостью меланомой в Украине целесообразно привлекать государственные, частные и общественные ресурсы.

**Ключевые слова:** меланома, дерматоонкология, теледерматология, «Евромеланома».

V.I. Stepanenko<sup>1</sup>, V.V. Korolenko<sup>1,2</sup>, O.V. Bogomolets<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

<sup>2</sup> *Department of Health at Kyiv Regional State Administration, Kyiv*

<sup>3</sup> *Institute of Dermatocosmetology of Doctor Olha Bogomolets, Kyiv*

## Modern organizational approaches to control of melanoma: world and Ukrainian experience

Melanoma is less common than other types of skin cancer. Nevertheless, it is much more dangerous, especially if not detected at an early stage. Melanoma causes the majority (75 %) of deaths related to skin cancer. According to WHO, every year about 160,000 new cases of melanoma are diagnosed and every year about 48,000 people die from this terrible disease. In our country, the incidence of skin melanoma occupies 16th place among all malignancies. The problem of incidence of melanoma and its control is one of the main problems of dermatology and venereology. Leading position in its solution is still occupied by the principles of early diagnosis and effective prevention.

Pan-European campaign for the prevention of skin cancer «Euromelanoma», spread to Ukraine, aims to ensure the provision of information to everyone about how to prevent skin cancer, early diagnosis and treatment of skin cancer, the use of modern telemedicine technology; the introduction of the subspecialty of «Dermatooncology» within the specialty of «Dermatovenereology». The relations between the public and private sectors of economy are very important from the point of view of development of measures to control the incidence of melanoma. To ensure the most effective control of melanoma disease in Ukraine it is expedient to involve state, private and public resources.

**Key words:** melanoma, dermatooncology, teledermatology, «Euromelanoma».

### Дані про авторів:

**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

**Короленко Володимир Васильович**, к. мед. н., начальник управління лікувально-профілактичної допомоги Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації

**Богомолец Ольга Вадимівна**, д. мед. н., проф., директор Інституту дерматокосметології доктора Ольги Богомолец

І.А. Іваніщева, С.Г. Свирид

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Етіологія, патогенез та клінічний перебіг мікозу стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку

**Мета роботи** — вивчення етіології, патогенезу та клінічного перебігу мікозу стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 78 хворих на мікоз стоп (45 чоловіків і 33 жінки) віком від 16 до 35 років. У групу контролю було залучено 15 практично здорових осіб, порівнюваних за статтю та віком. Проведено мікологічне обстеження хворих з використанням мікроскопії та засіву патологічного матеріалу на живильне середовище за загально визначеними методиками.

**Результати та обговорення.** Вивчено перебіг та клінічні форми мікозу стоп і оніхомікозу в осіб юнацького та молодого зрілого віку, етіологічні чинники, супутню патологію.

**Висновки.** У пацієнтів юнацького та молодого зрілого віку, хворих на мікоз стоп, встановлено різні клінічні форми ураження, зокрема гіперкератотичну, ексудативну та мікоз стоп з алергідами. В окремих пацієнтів зареєстровано поєднання мікозу стоп та оніхомікозу, переважно з нормотрофічним типом ураження нігтьових пластин. У більшості обстежених за результатами мікологічних досліджень виявлено *Trichophyton rubrum*.

## Ключові слова

Мікоз стоп, оніхомікоз, клінічні форми, мікологічне обстеження.

Грибкові ураження шкіри, волосся і нігтів реєструються у 20–25 % населення земної кулі. Актуальність подальшого поглибленого вивчення мікозів стоп зумовлена їх значним поширенням, поліетіологічністю, нез'ясованістю багатьох патогенетичних механізмів, поліморфізмом клінічних виявів, хронічним рецидивним перебігом, розвитком ускладнень і частою резистентністю до методів і засобів терапії [1, 2, 7–12].

Згідно з численними результатами вітчизняних досліджень, в Україні мікоз стоп викликають переважно дерматофіти. В зарубіжній літературі під терміном «*tinea pedis*» також розуміють ураження стоп, зумовлене дерматофітами. Питома вага окремих дерматофітів при мікозі стоп дуже різна. Зокрема, *Trichophyton rubrum* виявляється у 70–95 % хворих, *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* — у 7–34 %, *Epidermophyton floccosum* — у 0,5–1,5 % [4].

Слід зазначити, що вплив грибкової інфекції на організм не обмежується лише косметичними дефектами шкіри, її придатків і неприємними

суб'єктивними відчуттями. Вона може ініціювати виразні імунологічні та алергійні реакції. Мікози стоп у кілька разів підвищують ризик розвитку сенсibiliзаційних і бактеріальних ускладнень, гіперкератотичних і папіломатозних змін шкіри, лімфостазу [5, 6, 13].

Останніми десятиріччями суттєво збільшилася кількість випадків мікозів стоп, викликаних асоціаціями різних грибів [3].

На сьогодні реєструється збільшення частоти виявлення мікозів стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку. Тому метою дослідження було вивчення етіології, патогенезу та клінічного перебігу мікозів стоп у пацієнтів цих вікових категорій.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 78 хворих (45 чоловіків і 33 жінки) віком від 16 до 35 років. Групу контролю становили 15 практично здорових осіб, порівнюваних за статтю та віком.

У кожному окремому клінічному випадку діагноз було встановлено на підставі результатів

клінічного та мікологічного обстеження з урахуванням анамнестичних даних. Проведено загальноклінічні обстеження: загальний аналіз крові і сечі, аналіз крові на вміст глюкози, аналіз калу на наявність гельмінтів, біохімічне дослідження крові, рентгенографію легень, електрокардіографію. Пацієнтів проконсультували гастроентеролог, хірург, кардіолог, невропатолог, гінеколог, інші спеціалісти. В разі супутньої патології хворим було призначено відповідне лікування.

Проведено мікологічне обстеження шляхом мікроскопії та засіву патологічного матеріалу на живильне середовище за загальноновизнаними методиками. Розм'якшені лусочки, шматочки покришок пухирців, зскрібки нігтьових пластин розміщували на середині предметного скла та наносили на них 2–3 краплі 30 % розчину калію гідрооксиду. Дослідний матеріал обережно підігрівали над полум'ям спиртівки до появи ніжнобілого кристалічного обідка по периферії крапель. До кипіння процес не доводили. Після цього краплі накривали покривним склом, не допускаючи потрапляння пухирців повітря. Прозвітлені препарати досліджували під мікроскопом при малому збільшенні ( $\times 40$ ), а потім детально вивчали при великому збільшенні ( $\times 400$ ).

Перед засівом патологічного матеріалу його розщеплювали на предметному склі на дрібні сегменти, 5–6 з яких переносили на поверхню щільного середовища Сабуро, що містило 500 мг левоміцетину на 1000 мл об'єму (з метою пригнічення зростання супутньої мікрофлори), на відстані 1–2 см один від одного. Інкубацію проводили при температурі 25–28 °С. При появі росту грибів у первинному засіві проводили відсів від краю колонії на свіже диференційне середовище для отримання чистої культури, що потім слугувала матеріалом для ідентифікації ізольованого збудника. З метою диференціації культур *T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* використовували тест з уреазою.

## Результати та обговорення

Поділ обстежених пацієнтів за статтю та віком наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, хворі були порівнювані за статтю (45 чоловіків і 33 жінки) та віком (усі працездатного віку). Пацієнти, включені в дослідження, вели активний спосіб життя, який потребував тривалого перебування на ногах. Частина обстежених регулярно займалася спортом, фітнесом та часто користувалася спільними душовими.

Тривалість мікотичного ураження стоп у хворих становила від 2 тиж до 17 років.

Таблиця 1. Поділ хворих на мікози стоп за статтю та віком

Стать	Вік, роки			
	16–20	20–30	30–35	Усього
Чоловіки	12	18	15	45
Жінки	9	13	11	33
Разом	21	31	26	78

З усіх обстежених уперше звернулися до дерматолога стосовно мікозу стоп 29 (37,2 %) осіб. У 9 (11,5 %) пацієнтів мікотичне ураження виявлено під час обстеження на предмет інших захворювань шкіри, зокрема себореї, псоріазу, висівкоподібного лишая, піодермії, дерматиту або під час профілактичного огляду для можливості подальшого відвідування басейну, спортивного, бальнеологічного закладів, фітнес-клубу.

До включення в дослідження вже лікувалися (як самостійно, так і згідно з призначеннями дерматолога) 67 (85,9 %) осіб. Як терапевтичні засоби використовували похідні тербінафіну, інтраконазолу, кетоконазолу, фулорцин, настоюнку йоду та інші.

Згідно з даними анамнезу, 40 (51,3 %) обстежених пацієнтів пов'язували виникнення мікотичного ураження стоп з користуванням спільними душовими, відвідуванням басейну та педикюрного кабінету.

Серед перенесених у минулому захворювань 72 (92,3 %) обстежених указували на гострі респіраторні вірусні інфекції.

Супутню патологію виявлено в 17 (21,8 %) пацієнтів, зокрема розлади периферичного кровообігу у вигляді варикозного розширення вен нижніх кінцівок та тромбофлебіт було встановлено у 5 (6,4 %) випадках, захворювання травної системи (хронічний гепатохолецистит, гастродуоденіт) – у 4 (5,1 %), порушення функції нервової системи (вегетосудинна дистонія, астеновегетативний синдром) у 3 (3,8 %). У 2 (2,6 %) пацієнтів ідентифіковано вияви грибкової інфекції великих складок (пахово-стегнової та міжсідничної). Себорею діагностовано в 1 (1,3 %) пацієнта, псоріаз – у 1 (1,3 %), висівкоподібний лишай – у 2 (2,6 %), піодермію – в 1 (1,3 %). У 5 (15,1 %) обстежених жінок виявлено супутню гінекологічну патологію, зокрема хронічний аднексит, фіброміому матки, полікістоз яєчників.

Згідно з результатами мікологічних досліджень домінуючим монозбудником мікозу стоп у обстежених хворих був *T. rubrum*, виділений у 40 (51,3 %)

Таблиця 2. Клінічні форми мікозів стоп та виділені у хворих культури збудників

Культури збудників	Клінічні форми мікозу стоп			Усього	%
	Гіперкератотична (n = 30)	Ексудативна (n = 27)	Мікоз стоп з алергідами (n = 21)		
<i>T. rubrum</i>	22	13	5	40	51,3
<i>T. mentagrophytes</i> <i>var. interdigitale</i>	—	3	1	4	5,1
<i>T. rubrum</i> + <i>T. mentagrophytes</i> <i>var. interdigitale</i>	—	1	—	1	1,3
<i>C. albicans</i>	2	4	3	9	11,5
<i>C. albicans</i> + плісеневі гриби	1	—	4	5	6,4
<i>T. rubrum</i> + <i>C. albicans</i>	—	3	3	6	7,7
<i>T. mentagrophytes var</i> <i>interdigitale</i> + <i>C. albicans</i>	—	3	4	7	9,0
Плісеневі гриби	5	—	1	6	7,7
Разом	30	27	21	78	100
%	38,5	34,6	26,9	100	—

Таблиця 3. Клінічні типи оніхомікозу в обстежених хворих

Клінічний тип оніхомікозу	Кількість хворих	
	Абс.	%
Нормотрофічний	8	88,9
Онїхолітичний	1	11,1
Гіпертрофічний	—	—
Змішаний	—	—
Разом	9	100

осіб. *T. mentagrophytes var. interdigitale* як етіологічний чинник встановлено в 4 (5,1%) пацієнтів. Комбінацію цих дерматофітів виявлено в 1 (1,3%) хворого. Дріжджоподібні гриби *C. albicans* як самостійний етіологічний агент виділено в 9 (11,5%) пацієнтів, а їх поєднання з плісеневою мікрофлорою (пеніцилами, аспергілами) — у 5 (6,4%), асоціація *T. rubrum* і дріжджоподібних грибів *C. albicans* ізольована — у 6 (7,7%). Останні у поєднанні з *T. mentagrophytes var. interdigitale* виявлено в 7 (9,0%) хворих. У 6 (7,7%) обстежених виділено лише плісеневою мікрофлору.

Гіперкератотичну форму мікозу стоп діагностовано в 30 (38,5%) хворих, ексудативну форму — у 27 (34,6%). Мікоз стоп з алергідами встановлено у 21 (26,9%) випадку. Мікотичну патологію нігтьових пластин ніг виявлено в 9

(11,5%) пацієнтів (у 8 — з гіперкератотичною формою, в 1 — з ексудативною).

Залежність клінічних форм мікозів стоп від виділених культур збудників відображено в табл. 2.

Дані табл. 2 демонструють, що гіперкератотичну форму мікозу стоп викликали, як правило, монопатогенні агенти: *T. rubrum* (у 22 хворих), плісеневі гриби (у 5) і дріжджоподібні гриби *C. albicans* (у 2). Лише в 1 пацієнта з гіперкератотичною формою ураження діагностовано комбінацію *C. albicans* із плісеневою мікрофлорою. В 13 обстежених з ексудативною формою мікозу стоп виявлено *T. rubrum*, у 4 — *C. albicans*, у 3 — *T. mentagrophytes var. interdigitale*. У 3 пацієнтів поєднувалися *T. rubrum* і *C. albicans*, у 3 — *T. mentagrophytes var. interdigitale* і *C. albicans*, а в 1 — *T. rubrum* і *T. mentagrophytes var. interdigitale*. У хворих на мікоз стоп з алергідами встановлено як моноураження, так і поєднане. Зокрема, *T. rubrum* виявлено у 5 осіб, *C. albicans* — у 3, *T. mentagrophytes var. interdigitale* — в 1 хворого, плісеневі гриби — в 1 обстеженого. Поєднання *C. albicans* і плісеневої мікрофлори викликало розвиток мікогенної сенсibiliзації у 4 осіб, *T. rubrum* і *C. albicans* — у 3, *T. mentagrophytes var. interdigitale* і *C. albicans* — у 4 хворих. Дріжджоподібні гриби *C. albicans* виділено в більшості обстежених з явищами сенсibiliзації.

Етіологічним чинником оніхомікозу в 9 випадках був *T. rubrum*. Клінічні типи оніхомікозу в цих хворих представлено в табл. 3.

Таблиця 4. Співвідношення кількості уражених нігтьових пластин і тривалості захворювання у хворих на мікоз стоп

Тривалість захворювання, роки	Кількість уражених нігтьових пластин		Кількість хворих	
	1–3	4–10	Абс.	%
До 5	1	–	1	11,1
5–10	2	–	2	22,2
11–15	5	–	5	55,6
16–20	–	1	1	11,1
Разом	8	1	9	100
%	88,9	11,1	100	–

Із табл. 3 видно, що в обстежених домінував нормотрофічний тип оніхомікозу (8,0–88,9 %). Лише в 1 (11,1 %) пацієнта спостерігався оніхолітичний характер ураження нігтьових пластинок. Слід зазначити, що гіпертрофічного та змішаного типів оніхомікозу не виявлено в жодному випадку. Крім того, в усіх пацієнтів у патологічний процес були залучені нігтьові пластини лише на нижніх кінцівках.

Співвідношення кількості уражених нігтьових пластин і тривалості перебігу захворювання наведено в табл. 4.

Як демонструють дані табл. 4, у 8 (88,9 %) пацієнтів реєструвалося ураження окремих нігтьових пластин (від 1 до 3). Тривалість мікозу стоп у цих хворих становила від 5 до 15 років. Лише в 1 (11,1 %) хворого вияви оніхомікозу були на 7 нігтьових пластинах. Тривалість захворювання в цьому випадку становила 20 років.

Нормотрофічний тип оніхомікозу характеризувався втратою природного блиску нігтьової пластинки, утворенням поперечних і поздовжніх борозен. Колір нігтьової пластини — від насиченого сірого до темно-коричневого. Товщина не змінювалася. При оніхолітичному типі ураження спостерігалася потоншення нігтьової пластини та зменшення її розмірів.

Гіперкератотична форма мікозу стоп в обстежених виявлялася висівкоподібним лущенням у ділянці усіх або більшості міжпальцевих складок стоп, підшов, більше виразним по ходу борозен шкіри. Патологічний процес охоплював бокові, а іноді й тильну поверхню стоп. Лущення в ділянках ураження відбувалося на тлі еритеми ледь рожевого кольору. Хворі також скаржилися на незначний свербіж у ділянках запалення. У 3 пацієнтів зазначені клінічні вияви доповнювалися поверхневими тріщинами довжиною до 4 см, що розташовувалися в ділянці п'яти та охоплювали склепіння стоп. Таким чином, гіпер-

кератотична форма мікозу стоп характеризувався олігоманіфестним клінічним перебігом.

При ексудативній формі мікозу стоп спостерігалася мацерація епідермісу, утворювалися мокнучі ерозії в ділянці третьої, четвертої, а іноді й усіх міжпальцевих складок. За рахунок периферичного росту вогнища ураження охоплювали бокові та згинальну поверхні пальців, зберігаючи поліциклічну форму та чіткість меж з прилеглими ділянками шкіри. Елементи шкірної висипки супроводжувалися виразними печією та болючістю. У частини хворих ця форма ураження виявлялася утворенням везикул до 1 см в ділянках склепіння та бокових поверхонь стоп. Суб'єктивні відчуття печії та болючості значно посилювалися під час ходьби. Після порушення цілісності покришки пухирців і утворення ерозій по периферії вогнищ ураження формувалася обідок відшарованого епідермісу. Таким чином, в обстежених пацієнтів ексудативна форма мікозу стоп відрізнялася від гіперкератотичної значно гострішим розвитком, виразними запальними явищами та суб'єктивними ознаками.

Встановлений у 18 з 21 пацієнта мікоз стоп з алергідами розвинувся з ексудативної форми ураження. Вияви мікогенної сенсibiliзації характеризувалися еритематозно-папульозними елементами запалення, чітко відмежованими від прилеглих ділянок шкіри, розміром до 2–3 см і локалізувалися на передпліччях, кистях, стегнах, гомілкках, що суб'єктивно супроводжувалися свербіжем. У 2 обстежених алергіди виявлялися везикулами на долонях і тильній поверхні кистей та з'являлися через 2–6 тижнів після розвитку мікозу стоп.

### Висновки

У пацієнтів юнацького та молодого зрілого віку, хворих на мікоз стоп, встановлено різні клінічні форми ураження, зокрема гіперкератотичну, ексудативну та мікоз стоп з алергідами. В окре-

мих пацієнтів зареєстровано поєднання мікозу стоп та оніхомікозу, переважно з нормотрофічним типом ураження нігтьових пластин. У більшості обстежених за результатами мікологічних досліджень встановлено *Trichophyton rubrum*. Аналіз результатів проведених досліджень виз-

начає необхідність подальшого поглибленого вивчення етіологічних чинників, механізмів розвитку та клінічного перебігу мікозу стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку, а також розроблення удосконалених комплексних методів етіотропної та патогенетичної терапії.

### Список літератури

1. Битиева Ф.Э. Опыт лечения тербинафином стоп и онихомикозов // Мат. наук.-практ. конф. «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ППСШ».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2012.— С. 22–23.
2. Гірник Г.Є. Досвід застосування «Ламізіду» у хворих на оніхомікоз // Мат. наук.-практ. конф. «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ППСШ».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2012.— С. 35–36.
3. Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. Проти-грибкові засоби — сучасне та майбутнє // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 3.— С. 49–57.
4. Кубанова А.А., Потєкаєв Н.С., Потєкаєв Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.— 144 с.
5. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л., Кулага С.М. Аллергия и грибковые болезни: Руководство для врачей.— Луганск: Элтон-2, 2005.— 520 с.
6. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Перспективы применения новых азолов в лечении микозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 4 (35).— С. 65–68.
7. Пятикоп І.О., Білозіров О.П. Удосконалення діагностики грибкових уражень шкіри і нігтів з використанням методи ПЛР // Мат. наук.-практ. конф. «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ППСШ».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2012.— С. 118–119.
8. Святненко Т.В., Возняк І.Я. Різні форми мікозів у соматичних хворих: особливості клінічних проявів та лікування // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2009.— № 1–2 (18).— С. 119–120.
9. Федотов В.П. Клініко-лабораторні результати використання мікофіну у лікуванні оніхомікозів // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 3–4 (11).— С. 289–291.
10. Chen S.C.A., Sorrel T.C. Antifungal agents // Med. J. Austral.— 2007.— Vol. 187, N 7.— P. 404–409.
11. Cribier B.J., Bakshi R. Terbinafin in treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high — risk population and in patients with nondermatophyteinfections // Brit. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 150, N 2.— P. 414–420.
12. Gupta A.K. Dermatophytes: diagnosis and treatment // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54, N 6.— P. 1050–1055.
13. Roberts D.T. Onychomycosis: current treatment and future challenges // Brit. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 153, N 2.— P. 11–14.

И.А. Иванищева, С.Г. Свирид

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Этиология, патогенез и клиническое течение микоза стоп у лиц юношеского и молодого зрелого возраста

**Цель работы** — изучение этиологии, патогенеза и клинического течения микоза стоп у лиц юношеского и молодого зрелого возраста.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 78 больных микозом стоп (45 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 16 до 35 лет. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Проведено микологическое обследование больных с использованием микроскопии и засева патологического материала на питательную среду по общепризнанным методикам.

**Результаты и обсуждение.** Изучены течение и клинические формы микоза стоп и онихомикоза у лиц юношеского и молодого зрелого возраста, этиологические факторы, сопутствующая патология.

**Выводы.** У пациентов юношеского и молодого зрелого возраста, больных микозом стоп, установлены разные клинические формы поражения, в частности гиперкератотическая, экссудативная и микоз стоп с алергидами. В отдельных пациентов одновременно зарегистрирован микоз стоп и онихомикоз, с преобладанием нормотрофического типа поражения ногтевых пластин. У большинства обследованных по результатам микологических исследований установлен *Trichophyton rubrum*.

**Ключевые слова:** микоз стоп, онихомикоз, клинические формы, микологическое обследование.

I.A. Ivanischeva, S.G. Svirid

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Etiology, pathogenesis and clinical course of athlete's foot in teenagers and young adults

**Purpose** – was to study the etiology, pathogenesis and clinical course of athlete's foot in teenagers and young adults.

**Materials and methods.** We observed 78 patients with athlete's foot (45 men and 33 women) aged 16 to 35 years. The control group consisted of 15 healthy sex and age matched subjects. Mycological survey of patients was conducted using microscopy and inoculation of pathological material on the culture medium by generally accepted methods.

**Results and discussion.** Clinical picture and forms of athlete's foot and onychomycosis in teenagers and young adults, etiological factors, comorbidities were studied.

**Conclusions.** Teenage and young adult patients with athlete's foot have different clinical forms of disease – hyperkeratotic, exudative athlete's foot with allergids. In some cases, both athlete's foot and onychomycosis with a predominance of normotrophic type of nail plate lesions were registered. *Trichophyton rubrum* was found in most patients according to the results of mycological research.

**Key words:** athlete's foot, onychomycosis, clinical forms, mycological examination.

---

### Дані про авторів:

**Іваніщева Ірина Анатоліївна**, лікар-дерматовенеролог, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, Олександрівська лікарня, корп. 2

E-mail: xomvionervin@i.ua

**Свирід Сергій Григорович**, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Д.В. Прохоров

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

# Роль маркеров клеточного обновления (Vcl-2, p-53) и пролиферации (Ki-67) в диагностике злокачественных меланоцитарных новообразований кожи

**Цель работы** — изучить особенности экспрессии белков-регуляторов апоптоза (p53 и Vcl-2) и пролиферации (Ki-67) в диспластических невусах (ДН) и меланомах кожи (МК), оценить их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками.

**Материалы и методы.** Проведен анализ гистологического материала, взятого у больных с диагнозами диспластического невуса (n = 25) и поверхностно распространяющейся меланомы кожи T1a, уровни Clark II–III, без изъязвления (n = 22).

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного нами иммуногистохимического (ИГХ) исследования показали, что при ДН достоверно увеличивается количество атипичных меланоцитов, экспрессирующих Vcl-2, p53 и Ki-67. При ИГХ-исследовании в препаратах с диагностированной поверхностно распространяющейся меланомой кожи с уровнями Clark II–III экспрессия p53 определялась в  $(43,8 \pm 0,8)$  % опухолевых клеток, экспрессия Vcl-2 —  $(37,3 \pm 0,6)$  % и экспрессия Ki-67 —  $13,56 \pm 0,2$ , что в 2–3 раза превышает аналогичные показатели при ДН.

**Выводы.** Одновременное ИГХ-исследование (Vcl-2, p53, Ki-67) позволит повысить диагностику, дифференциальную диагностику ДН и МК, а также послужит дополнительным критерием прогноза и дальнейшей тактики у пациентов с ДН и МК.

## Ключевые слова

Диспластический невус, меланома кожи, иммуногистохимическое исследование.

Меланома относится к наиболее злокачественным и агрессивным новообразованиям кожи. В Украине актуальной проблемой является обеспечение качественной и адекватной помощи больным меланомой кожи. Настало время начать изменения в этой области и снизить уровень смертности от меланомы в Украине (95 %) до среднеевропейских показателей (5–10 %). Сделать это следует в первую очередь за счет своевременного выявления патологии и применения комплекса диагностических и лечебных мероприятий, осуществлять который качественно могут только специалисты, знающие особенности кожи и ее заболевания профессионально, — дерматологи [9, 11].

Морфологическая диагностика новообразований кожи относится к сложным сферам патоморфологии в связи с полиморфизмом добро-

качественного и злокачественного генеза заболевания. В большинстве случаев световая микроскопия является недостаточным диагностическим методом, однако существует много вариантов диспластических процессов, требующих дифференциальной диагностики. Четкая своевременная идентификация этих заболеваний приводит к оптимальному выбору лечебных вмешательств. В последнее время появилось множество иммуногистохимических (ИГХ) маркеров, которые способствуют достоверной диагностике, однако накопленные данные о значимости каждого из них относительно форм заболевания не стандартизированы и относятся к рекомендованным исследованиям. Разнообразие морфологической структуры новообразований кожи может приводить к ошибочной интерпретации микроскопической картины заболевания, что

обуславливает необходимость определения ИГХ-маркеров, позволяющих установить корректный диагноз и соответственно сформировать адекватный объем лечебных мероприятий [2, 4, 5, 10].

Необходимо сконцентрировать максимально возможные материально-технические и человеческие ресурсы на стратегическом направлении — ранней диагностике и адекватном лечении пациентов с новообразованиями кожи, что позволит выйти на европейские стандарты предоставления дерматоонкологической помощи, поднять престиж дерматовенерологической службы и добиться значительного экономического эффекта [7, 9].

Развитие молекулярной биологии и генетики способствовало более глубокому пониманию механизмов малигнизации клетки и возникновения неоплазий [1, 6]. В последние годы достигнут значительный прогресс в идентификации генов, нарушения которых приводят к развитию новообразований. Важную роль в возникновении и дальнейшем росте опухолей играют нарушения контроля клеточного цикла, регуляции процессов апоптоза и активация путей внутриклеточной передачи митогенного сигнала [4, 8, 12, 13].

Несмотря на имеющиеся научные данные в литературе, механизмы малигнизации диспластического невуса (ДН) в меланому кожи (МК) недостаточно ясны, что определяет необходимость исследования молекулярно-генетических механизмов трансформации доброкачественных невусов, в частности роли маркеров клеточного обновления (Vcl-2, p-53) и пролиферации (Ki-67) в диагностике злокачественных меланодиспластических новообразований кожи.

Цель исследования — изучить особенности экспрессии белков-регуляторов апоптоза (p53 и Vcl-2) и пролиферации (Ki-67) в диспластических невусах и меланомах кожи, оценить их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками.

## Материалы и методы

В исследовании был проведен анализ гистологического материала, взятого у пациентов с диспластическим невусом (n = 25) и поверхностно распространяющейся меланомой кожи T1a, уровень Clark II—III, без изъязвления (n = 22).

Фрагменты кожи размерами 1,0 × 1,0 × 0,5 см фиксировали в нейтральном «забуференном» формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин согласно стандартной методике [13]. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4—5 мкм. С целью обзорной окраски гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование кожи проводили по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином (Menzel-Glaser, Германия), и реактивов компании ДАКО с моноклональными антителами (MкАТ) на автостейнере ДАКО.

В иммуногистохимической оценке экспрессии mtp53 использовали мышиные MкАТ к p53, клон DO-7, IgG2b (M7001 DakoCytomation) в разведении 1 : 100 при времени экспозиции 60 мин. Критерием положительной реакции считалась окраска 10 % и более ядер опухолевых клеток.

Vcl-2 выявляли с помощью MкАТ к Vcl-2, клон Vcl-2/124 (M0887 DakoCytomation), в разведении 1 : 80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10 % опухолевых клеток.

Ki-67 — маркер пролиферации, Clone MIB-1 (F7268 DakoCytomation), который экспрессируется в ядрах митотически активных клеток.

Реакции идентифицированы с помощью системы визуализации EnVision™ FLEX+ и дополнительной окраски гематоксилином Майера для воспроизведения структурной организации ткани.

Уровень внутриядерной экспрессии p53 и Ki-67, мембранной экспрессии Vcl-2 оценивали с учетом интенсивности окраски и распределения в опухолевой ткани в процентном эквиваленте на 100 клеток в 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа (× 40) гистологических срезов. Если процент позитивных клеток не превышал 20 %, реакцию расценивали как слабую, больше 20 % — как выраженную.

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 MedSta» (серийный № MS0011) ДНПП ООО «Альфа» (Донецк). При анализе проверки распределения на нормальность использованы Хи-квадрат и критерий W 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 проведен ранговый однофакторный анализ Крускала—Уоллиса и использован критерий Дана [3].

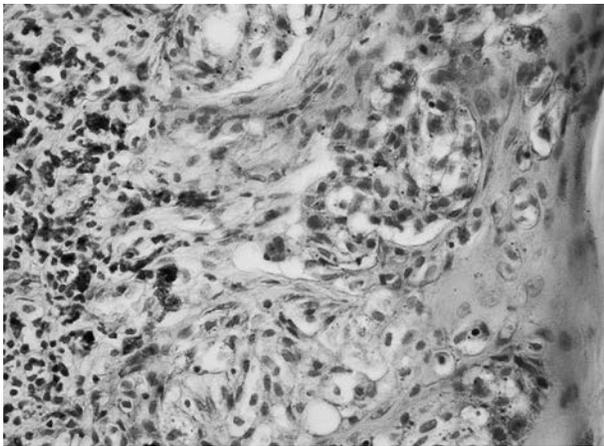


Рис. 1. Диспластический невус с дисплазией 2-й степени. Клеточный полиморфизм меланоцитов. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация  
Окраска гематоксилином и эозином. × 40

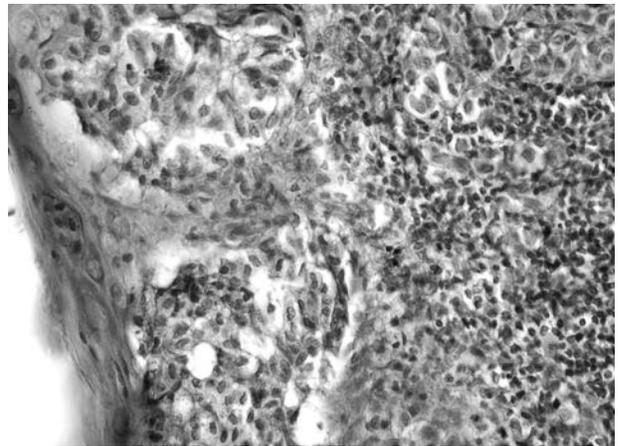


Рис. 2. Поверхностно распространяющаяся меланома, уровень Clark II. Внутриэпидермальные гнезда педжетоидных меланоцитов  
Окраска гематоксилином и эозином. × 40

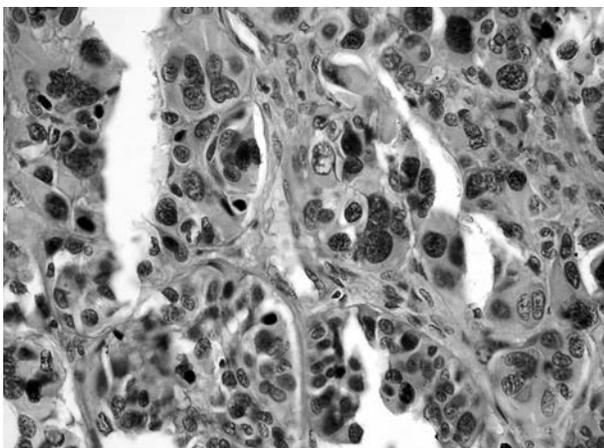


Рис. 3. Поверхностно распространяющаяся меланома, уровень Clark II с микроинвазией в сосочковом слое. Клеточный полиморфизм меланоцитов  
Окраска гематоксилином и эозином. × 40

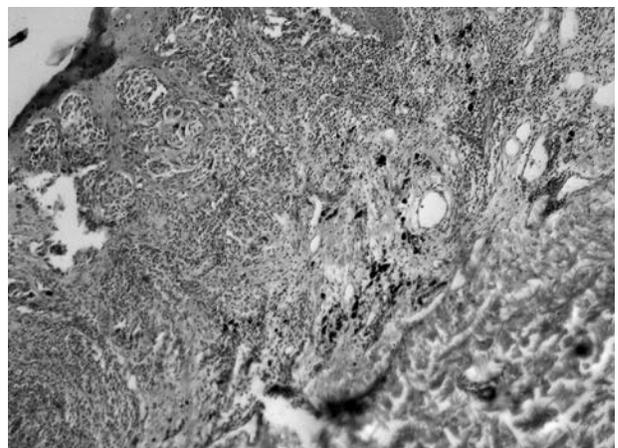


Рис. 4. Поверхностно распространяющаяся меланома, уровень Clark II с микроинвазией в сосочковом слое  
Окраска гематоксилином и эозином. × 10

## Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании микропрепаратов с установленным диагнозом диспластического невуса определялась лентигозная меланоцитарная дисплазия различной степени выраженности. Дисплазия проявлялась пролиферацией меланоцитов, которые располагались в виде цепочки в базальном слое эпидермиса, в акантотических тяжах в виде «гнезд» и в наружных слоях эпидермиса волосяных фолликулов. Атипичные меланоциты были увеличены в размерах с крупными и гиперхромными ядрами. Во всех случаях «гнезда» меланоцитов и основания эпидермальных гребней были окружены прослойками коллагена и пигмента меланина. По краю пораженного участка определялась умеренная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 1).

Гистологическая картина в 22 случаях поверхностно распространяющейся меланомы кожи характеризовалась фазой радиального роста и микроинвазией атипичных меланоцитов в сосочковый слой дермы. Меланоцитарные клетки нечетко ограничены, располагались выше базальной мембраны, распространялись в роговой слой и имели вид педжетоидных клеток. Гнезда из педжетоидных меланоцитов значительно отличались размерами и формой, иногда сливались и распространялись вдоль придатков кожи (рис. 2).

Цитоплазма их обильна с пылевидным пигментом, ядерная атипия от умеренной до сильной с гиперхроматозом, анизокариозом, отчетливыми ядрышками и митозами. Иногда встречаются некрозы отдельных клеток (рис. 3).

По краю пораженной ткани полосовидная диффузная лимфоцитарная инфильтрация, от-

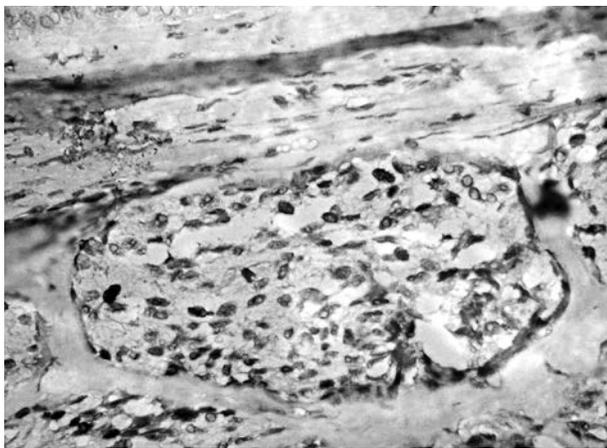


Рис. 5. Диспластический невус с дисплазией 3-й степени. Экспрессия p53. ИГХИ. × 40

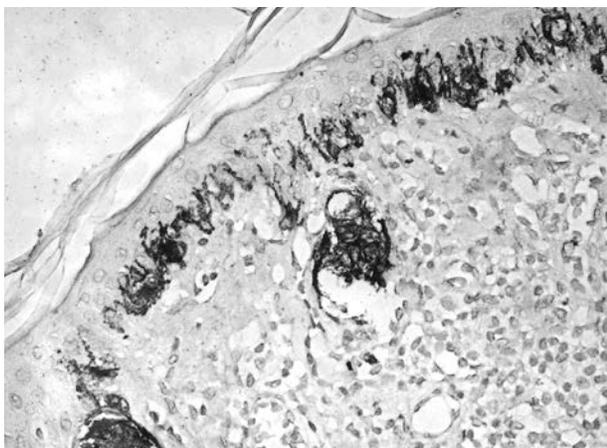


Рис. 6. Диспластический невус с дисплазией 3-й степени. Экспрессия Bcl 2. ИГХИ. × 40

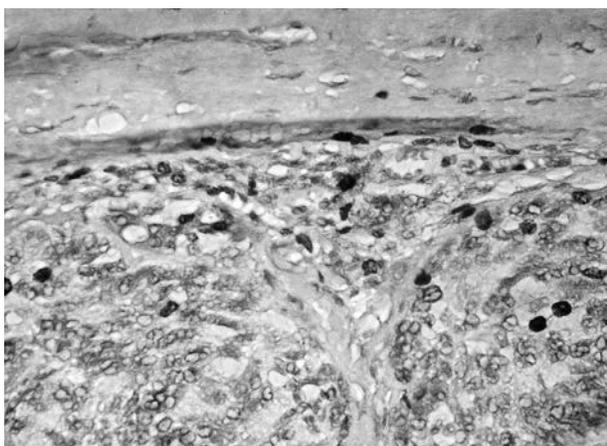


Рис. 7. Диспластический невус с дисплазией 3-й степени. Экспрессия Ki-67. ИГХИ. × 40

граничивающая опухолевую ткань от окружающей (рис. 4).

Результаты ИГХ-исследования представлены в таблице. Установлено, что при ДН достоверно увеличивается количество атипичных меланоцитов, экспрессирующих p53, Bcl-2 и

Таблица. Уровень экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации при диспластических невусах и меланоме кожи

Группа исследования	p53, %	Bcl-2, %	Ki-67
Диспластический невус степени дисплазии (n = 25)	21,7 ± 0,4*	10,2 ± 0,7*	4,87 ± 0,8*
Меланома кожи (n = 22)	43,8 ± 0,8*	37,3 ± 0,6*	13,56 ± 0,2*

Примечание. \*Достоверность различия между показателями  $p < 0,001$

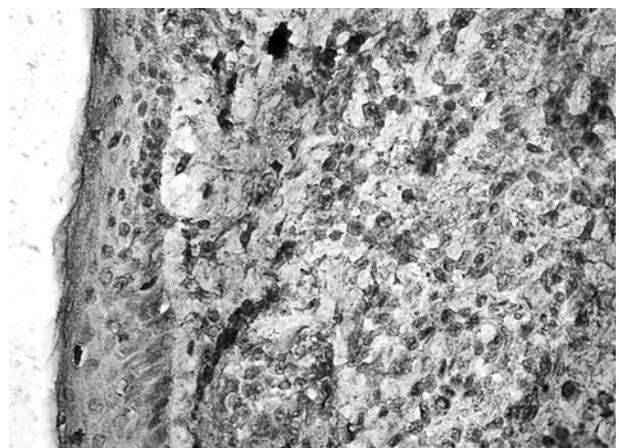


Рис. 8. Поверхностно распространяющаяся меланома, уровень Clark II. Экспрессия p53. ИГХИ. × 40

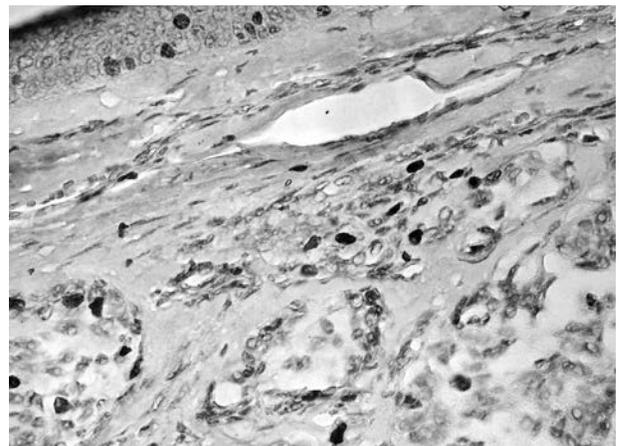


Рис. 9. Поверхностно распространяющаяся меланома, уровень Clark II. Экспрессия Ki-67. ИГХИ. × 40

Ki-67. Уровень апоптотического белка p53 составил (21,7 ± 0,4) % (рис. 5). Цитоплазматическая и мембранная экспрессия Bcl-2 усиливалась до 10,2 ± 0,7 (рис. 6). Экспрессия внутриядерного белка Ki-67 обнаруживалась в (4,87 ± 0,8) (рис. 7).

При ІГХ-исследовании в препаратах пациентов с диагностированной поверхностно распространяющейся меланомой кожи с уровнями Clark II–III экспрессия p53 определялась в (43,8 ± 0,8) % опухолевых клеток, экспрессия Vcl-2 – (37,3 ± 0,6) % и экспрессия Ki-67 – (13,56 ± 0,2) (рис. 8, 9).

### Выводы

Результаты ІГХ-исследования показали, что при ДН достоверно увеличивается количество атипичных меланоцитов, экспрессирующих Vcl-2, p53 и Ki-67.

В препаратах пациентов с диагностированной поверхностно распространяющейся меланомой кожи с уровнями Clark II–III экспрессия p53 определялась в (43,8 ± 0,8) % опухолевых клеток, экспрессия Vcl-2 – (37,3 ± 0,6) %, экспрессия Ki-67 – (13,56 ± 0,2), что в 2–3 раза превышает аналогичные показатели при ДН.

Одновременное ІГХ-исследование (Vcl-2, p53, Ki-67) позволит повысить диагностику, дифференциальную диагностику ДН и МК, а также послужит дополнительным критерием прогноза и дальнейшей тактики у пациентов с ДН и МК.

### Список литературы

1. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены // *Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе.*— М.: Медицина, 2004.— С. 125–158.
2. Коршунов А.Г., Шишкина Л.В., Голанова А.В. Пролiferативные маркеры в менингиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ прогностической значимости // *Архив патологии.*— 2002.— № 64.— С. 5–33.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях.— К.: Морион, 2000.— 319 с.
4. Морозов В.А. Генная терапия на основе вирусных векторов. *Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе.*— М.: Медицина, 2004.— С. 539–557.
5. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // *Арх. пат.*— 2000.— Вып. 5.— С. 3–11.
6. Прохоренко В.И., Рукша Т.Г., Петрова Л.Л., Салмина А.Б. Запрограммированная клеточная гибель кератиноцитов и ее роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи // *Вестн. дерматол.*— 2005.— № 4.— С. 4–7.
7. Решетов И.В., Потекаев Н.Н., Арутюнян Л.С., Залетаев Д.В., Маторин О.В., Кудрин К.Г. Диспластический невус как предшественник меланомы кожи // *Рос. онкол. журнал.*— 2009.— № 5.— С. 54–56.
8. Сапожников А.Г., Дорошевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство.— Смоленск: САУ, 2000.— 476 с.
9. Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Коляденко К.В. Меланома шкіри: що потрібно знати дерматологам для якісної діагностики та лікування // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2009.— № 4 (35).— С. 36–39.
10. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry.*— London: Churchill Livingstone, 2006.— 828 p.
11. Nagore E., Oliver V., Botella-Estrada R. et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitment // *Melanoma Res.*— 2005.— Vol. 15.— P. 169–177.
12. Straume O., Jackson D.G., Akslen L.A. Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of low-grade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma // *Clin. Cancer. Res.*— 2003.— Vol. 9.— P. 250–256.
13. Zettersten E., Sagebiel R.W., Miller J.R. et al. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4mm) // *Cancer.*— 2002.— Vol. 94.— P. 1049–1056.

Д.В. Прохоров

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

## Роль маркерів клітинного оновлення (Vcl-2, p53) та проліферації (Ki-67) у діагностиці злоякісних меланоцитарних новоутворень шкіри

**Мета роботи** — вивчити особливості експресії білків-регуляторів апоптозу (p53 і Vcl-2) та проліферації (Ki-67) у диспластичних невусах (ДН) і меланомах шкіри (МШ), оцінити їх взаємозв'язок з клініко-морфологічними характеристиками.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз гістологічного матеріалу, взятого у хворих з діагнозами диспластичного невуса (n = 25) і поверхневої меланоми шкіри T1a, рівні Clark II–III, без виразки (n = 22).

**Результати та обговорення.** Результати проведеного нами імуногістохімічного (ІГХ) дослідження показали, що при ДН достовірно збільшується кількість атипичних меланоцитів, які експресують Vcl-2, p53 і Ki-67. При ІГХ-дослідженні у препаратах з діагностованою поверхневою меланомою шкіри з рівнями Clark II–III експресія p53 визначалася в (43,8 ± 0,8) % пухлинних клітин, експресія Vcl-2 – в (37,3 ± 0,6) %, експресія Ki-67 – 13,56 ± 0,2, що в 2–3 рази перевищує аналогічні показники при ДН.

**Висновки.** Одночасне ІГХ-дослідження (Vcl-2, p53, Ki-67) дасть змогу підвищити діагностику, диференційну діагностику ДН та МШ, а також послугує додатковим критерієм прогнозу і подальшої тактики у пацієнтів з ДН та МШ.

**Ключові слова:** диспластичний невус, меланома шкіри, імуногістохімічне дослідження.

D.V. Prokhorov

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

## The role of cell renewal markers (Bcl-2, p53) and proliferation (Ki-67) in the diagnosis of malignant melanocytic skin lesions

**The purpose of the study** – to examine the expression patterns of protein regulators of apoptosis (p53 and Bcl-2) and proliferation (Ki-67) in dysplastic nevi (DN) and melanomas of the skin (MS), to evaluate their relationship with clinical and morphological characteristics.

**Materials and methods.** We analyzed the histological material taken from patients with diagnoses of dysplastic nevi (n = 25), superficial spreading melanoma of skin T1a, the level of Clark II–III without ulceration (n = 22).

**Results and discussion.** Immunohistochemical (IHC) results of our studies have shown that the amount of atypical melanocytes expressing Bcl-2, p53 and Ki-67 significantly increases in case of DN. IHC study of surfactant formulations with diagnosed melanoma of Clark II–III level revealed p53 expression in  $(43.8 \pm 0.8)\%$  tumor cells, Bcl-2 expression – in  $(37.3 \pm 0.6)\%$  and Ki-67 expression – in  $(13.56 \pm 0.2)\%$ , which is 2–3 times higher than the corresponding indicators in case of DN.

**Conclusions.** Simultaneous IHC study (Bcl-2, p53, Ki-67) will improve diagnosis, differential diagnosis of DN and MS, as well as serve an additional criterion for prognosis and further management of patients with DN and MS.

**Key words:** dysplastic nevus, melanoma of skin, immunohistochemical study.

---

### Дані про автора:

Прохоров Дмитро Валерійович, к. мед. н., доцент Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського 96006, м. Сімферополь, вул. Рози Люксембург, 25. Тел. (050) 696-08-76. E-mail. d\_prokhorov@ukr.net

Н.О. Волошина, О.І. Денисенко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

# Комплексне лікування хворих на вульгарні вугри із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації

**Мета роботи** — розробити комплексний метод лікування хворих на вульгарні вугри із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації і визначити його клінічну ефективність.

**Матеріали та методи.** Обстежено 96 хворих на вульгарні вугри, переважно середнього (73,9 %) та важкого (19,8 %) ступенів тяжкості дерматозу. Гастродуоденальну патологію виявляли згідно з протоколом Міністерства охорони здоров'я України від 28.12.2009 № 1051 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю», а їх гелікобактерну природу — імунологічним та гістологічним методами.

**Результати та обговорення.** Майже у половини (47,9 %) обстежених виявлено субклінічні форми гелікобактер-асоційованої патології гастродуоденальної локалізації (гастрити, гастродуоденіти). Ступінь імунологічних порушень в організмі був більше вираженим, ніж у пацієнтів з вуграми без супутньої гелікобактерної інфекції, спостерігався тяжчий перебіг цього дерматозу. З метою оптимізації лікування хворих на вульгарні вугри на тлі гелікобактерної інфекції розроблено комплексний метод, що передбачає антибіотикотерапію із застосуванням амоксициліну та кларитроміцину згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу IV (2010) та імунокорекцію тималіном, що сприяло ерадикації гелікобактерної інфекції, вірогідному покращенню показників системного імунітету та клінічних результатів лікування вульгарних акне у цієї категорії пацієнтів.

**Висновки.** Застосування в комплексній терапії хворих на акне із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації комбінації амоксициліну та кларитроміцину на тлі прийому пантопразолу згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу IV (2010) та імуномодулювального засобу тималіну покращує клінічні результати лікування акне, сприяє ерадикації гелікобактерної інфекції, нормалізації показників системного імунітету та фагоцитозу.

## Ключові слова

Вульгарні вугри, гелікобактерна інфекція, системний імунітет, лікування.

Дослідження патогенетичних ланок вульгарних вугрів (*Acne vulgaris*) з метою підвищення результатів їх лікування є актуальним завданням сучасної дерматології [8, 19, 24]. Актуальність проблеми зумовлена значним поширенням вульгарних вугрів, які реєструють у 80–90 % осіб юнацького й молодого працездатного віку, а також у значної частини (до 11–15 %) осіб віком 25 і більше років [11, 17, 27]. Локалізація вугрової висипки на відкритих ділянках шкіри, хронічний перебіг дерматозу із затяжними рецидивами, збільшення частки хворих з тяжкими формами акне і розвитком рубцевих змін шкіри [12, 20, 37] є причиною погіршення якості життя пацієнтів, розвитку в них депресивних станів зі зниженням дієздатності та соціальної активності [3, 41, 43]. Зазначені чинники зумовлюють

важливе медико-соціальне значення вугрової хвороби та обґрунтовують актуальність наукових досліджень з метою оптимізації лікування дерматозу [1, 8, 34].

Згідно з сучасними даними, розвиток вульгарних вугрів відбувається внаслідок комплексної дії екзо- та ендогенних чинників [5], серед яких істотного значення надають генетичній детермінованості [43], розладам ендокринної регуляції [13, 33, 36], імунним порушенням [4, 29, 32, 38], обмінним розладам, розвитку себореї [13]. Вказується на вагому роль у розвитку й перебігу вугрової хвороби хронічної фокальної інфекції, яка зумовлює вторинний імунодефіцитний стан, вияви інтоксикації, порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу тощо [6, 16]. Водночас є окремі повідомлення щодо

можливої участі у патогенезі вугрової хвороби та рожевих вугрів *Helicobacter pylori* — збудника гастродуоденальної патології, який часто є в осіб юнацького та молодого дорослого віку [23, 31].

Лікування вугрової хвороби передбачає застосування засобів системної і топічної дії, що спрямовані на етіологічні та патогенетичні чинники дерматозу [17, 25, 27]. Системна терапія вульгарних вугрів включає застосування антибіотиків, ретиноїдів та антиандрогенних засобів [7, 30, 34, 38]. Основними антибактеріальними засобами лікування вугрової хвороби вважають препарати тетрациклінового ряду, які рекомендують застосовувати тривалий час [5, 26, 40]. Слід зауважити, що лікування вульгарних вугрів на сучасному етапі є складною проблемою, оскільки методи базової терапії останніми роками часто не забезпечують стійкого терапевтичного ефекту та тривалих ремісій через формування у пацієнтів резистентності до антибактеріальних засобів системної і топічної дії [3, 9]. У зв'язку з цим актуальним завданням сучасної дерматології є розроблення нових, ефективніших методів лікування вугрової хвороби, зокрема і з урахуванням виявлених у цієї категорії пацієнтів системних порушень та коморбідних станів.

Мета роботи — розробити комплексний метод лікування хворих на вульгарні вугри із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації та визначити його клінічну ефективність.

### Матеріали та методи

Проведено клінічне та лабораторне обстеження 96 хворих на вугри вульгарні (42 чоловіків, 54 жінки) віком від 16 до 29 років. Згідно із загальноновизнаними критеріями вугрової хвороби, зокрема і критеріями тяжкості акне Американської академії дерматології [14, 36], у більшості (у 71—73,9 %) обстежених діагностовано середній ступінь тяжкості дерматозу, у 19 (19,8 %) — тяжкий клінічний перебіг вугрової хвороби, у 6 (6,3 %) — легку форму акне. Тривалість дерматозу становила від 1,5 до 5,5 року (в середньому 4,1 року).

Групу контролю становили 20 практично здорових осіб порівнюваного віку.

Пацієнтів було комплексно обстежено (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання») [15]. Хворі на вульгарні вугри також були обстежені у гастроентеролога з проведенням скринінгового дослідження калу на виявлення антигену

*Helicobacter pylori* з використанням тест-системи «Фармаско» (Україна) [21], а за наявності підозри на гастродуоденальну патологію — з проведенням езофагогастрофіброскопії з прицільною біопсією слизової оболонки воротаря (2—3 біоптати), мікросондовою ендоскопічною рН-метрією та морфологічним підтвердженням наявності й ступеня обсіювання слизової оболонки шлунка *H. pylori* методом Л.Й. Аруїна (2000).

Хворим на вульгарні акне також проводили імунологічне дослідження крові з визначенням показників Т- і В-ланки імунітету (імуноферментним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл виробництва ТОВ «Сорбент ЛТД», Москва, — СДЗ<sup>+</sup>, СД4<sup>+</sup>, СД8<sup>+</sup>, СД28<sup>+</sup>); вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів М, G, А (методом радіальної імунодифузії в агарі за Manchini, 1965); концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (методом преципітації в 3, 5 % розчині поліетиленгліколю з подальшим фотометруванням за Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменець, 1986). Ступінь тяжкості імунологічних порушень оцінювали за А.В. Карауловим і співавт. [10] за кожним з показників імунограми, при якому відхилення від норми від 15 до 30 % визначали як перший (легкий) ступінь; від 34 до 66 % — другий (помірний) ступінь та вище 66 % — третій (тяжкий) ступінь.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами статистичного аналізу [2] з використанням комп'ютерної програми PAST Version 2.05 (2001). Характер зв'язків між досліджуваними показниками оцінювали за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана з визначенням  $\chi$ -квадрата, залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення  $\chi$ -квадрата перевищувало критичне.

### Результати та обговорення

Під час комплексного клінічного та лабораторного обстеження 96 хворих на вугри вульгарні практично в половини (у 44—47,92 %) пацієнтів виявлено гелікобактерасоційовану патологію гастродуоденальної зони (хронічний гастрит, гастродуоденіт). Діагноз гелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації, програму ерадикації та контроль повноцінності ерадикації *H. pylori* у хворих на вульгарні вугри визначали лікарі-гастроентерологи вищої кваліфікаційної категорії.

У процесі спостереження та лікування хворих на вульгарні вугри було на дві групи: основну групу (44 особи), в яких виявлено гелікобактерасоційовану патологію гастродуоденальної зони, та групу порівняння (52 особи) — хворі на акне без гастродуоденальної патології. По-

Таблиця. Динаміка показників системного імунітету, неспецифічної резистентності та фагоцитозу до та після лікування у хворих на акне із супутньою гелікобактерасоційованою гастроудоденальною патологією (основна група) та без неї (група порівняння),  $M \pm m$

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 20)	Хворі на вульгарні вугри (n = 96)			
		Основна група (n = 44)		Група порівняння (n = 52)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 <sup>+</sup> , %	64,2 ± 4,85	44,2 ± 0,84*	58,4 ± 1,92 <sup>•</sup>	49,2 ± 1,19*	56,2 ± 1,23 <sup>•</sup>
CD4 <sup>+</sup> , %	37,6 ± 1,28	24,3 ± 1,12*	33,2 ± 1,16 <sup>••</sup>	28,4 ± 1,16*	32,4 ± 0,96 <sup>•◦</sup>
CD8 <sup>+</sup> , %	19,9 ± 1,54	15,9 ± 0,73*	18,3 ± 0,52 <sup>•</sup>	17,1 ± 0,38	18,2 ± 0,42
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,89 ± 0,16	1,52 ± 0,18	1,81 ± 0,22	1,66 ± 0,12	1,78 ± 0,14
CD22 <sup>+</sup> , %	8,2 ± 0,73	9,68 ± 0,28	9,2 ± 0,38	9,3 ± 0,31	9,1 ± 0,28
IgA, г/л	1,52 ± 0,05	1,91 ± 0,06*	1,64 ± 0,09	1,88 ± 0,05*	1,72 ± 0,12
IgM, г/л	1,43 ± 0,12	1,8 ± 0,05*	1,58 ± 0,08	1,78 ± 0,04*	1,66 ± 0,11
IgG, г/л	9,64 ± 1,16	12,5 ± 1,43	10,8 ± 1,04	11,2 ± 1,26	10,7 ± 0,88
Фагоцитарна активність, %	69,6 ± 3,16	58,2 ± 4,91	64,4 ± 3,52	59,3 ± 2,12	62,1 ± 2,64
Фагоцитарне число	6,6 ± 0,32	4,4 ± 0,21*	5,4 ± 0,18 <sup>•</sup>	4,6 ± 0,28*	5,1 ± 0,31*
НСТ-тест спонтанний, %	21,4 ± 1,16	15,6 ± 1,22*	19,2 ± 0,86 <sup>•</sup>	15,9 ± 1,09	16,9 ± 0,92*
НСТ-тест стимульований, %	41,8 ± 1,84	22,4 ± 1,16*	32,6 ± 1,52 <sup>••</sup>	25,1 ± 1,32	28,2 ± 0,64 <sup>•◦</sup>
Резерв бактерицидної активності фагоцитів, %	20,4 ± 1,32	6,8 ± 0,44*	13,4 ± 1,16 <sup>•</sup>	9,2 ± 0,91*	11,3 ± 0,78*
Титр комплемента, мл	0,04 ± 0,005	0,06 ± 0,004*	0,04 ± 0,006 <sup>•</sup>	0,06 ± 0,003*	0,04 ± 0,004 <sup>•</sup>
Титр нормальних антитіл	7,6 ± 0,12	5,2 ± 0,62*	6,8 ± 0,26 <sup>•◦</sup>	5,6 ± 0,48*	6,0 ± 0,38
ЦІК, од. опт. щільності	78,0 ± 5,50	128,0 ± 6,44*	86,0 ± 3,38 <sup>••</sup>	109,0 ± 5,25*	98,0 ± 4,42 <sup>•◦</sup>

Примітка. \*вірогідність різниці показників порівняно з особами контрольної групи; <sup>•</sup>вірогідність різниці показників у хворих однієї групи до та після лікування; <sup>◦</sup>вірогідність різниці показників у хворих різних груп після лікування.

рівняльний аналіз клінічних виявів вугрової хвороби у пацієнтів основної та порівняльної груп засвідчив більш тяжкий клінічний перебіг дерматозу у пацієнтів із супутньою гелікобактерасоційованою гастроудоденальною патологією. Так, серед пацієнтів групи порівняння (без гастроудоденальної патології) тяжкі форми акне діагностовано у 7 (13,5 %) осіб, вульгарні вугри середньої тяжкості — у 40 (76,9 %), легкі форми акне — у 5 (9,6 %), а серед хворих основної групи — у 12 (27,3 %), у 31 (70,4 %) та у 1 (2,3 %) відповідно, що демонструє вірогідну різницю з особами групи порівняння ( $\chi_{1-2}$ -квадрат = 3,95 за критичного значення 3,84).

Порівняльний аналіз показників системного імунітету у хворих на вульгарні вугри основної та порівняльної груп (таблиці) виявив однотипні та вірогідні порівняно з показниками контрольної групи зміни імунограми з виявами вторинного імунodefіцитного стану за Т-клітинною ланкою, проте в пацієнтів основної групи пере-

важно домінував другий ступінь імунних порушень, а в групі порівняння — перший.

Хворим обох груп було призначено базове лікування згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання» [15], яке включало антибактеріальні препарати, пробіотики, препарати цинку, зовнішньо — топічні антибактеріальні та проти-запальні мазі й креми. Пацієнтам порівняльної групи як антибактеріальний засіб призначали доксициклін по 0,1 г двічі на добу протягом 20—28 днів (до клінічного регресу запальних акне), а також пробіотик «Лактовіт-форте» (на весь період антибактеріальної терапії) та препарат цинку.

Пацієнтам основної групи з гелікобактерною інфекцією гастроудоденальної локалізації призначено антибактеріальні засоби антигелікобак-терної дії (згідно з Маастрихтським консенсусом IV,

2010) [18]: кларитроміцин (по 500 мг) та амоксицилін (по 1000 мг) двічі на добу на тлі інгібітора протонної помпи пантопразолу (по 40 мг на добу після їди) 10 днів при легкому й середньому ступенях тяжкості акне та 14 днів — у випадках важкого перебігу акне, а також пробіотик «Лактовіт-форте» (на весь період антибактеріальної терапії) та препарат цинку. Після завершення антигелікобактерної терапії пацієнтам основної групи додатково призначено імуностимулювальний засіб «Тималін» по 2 мл внутрішньом'язово через день (8–10 ін'єкцій при легкій і середній та 10–12 ін'єкцій на курс — при важкій формі акне).

Слід зауважити, що більшість (40–90,9 %) хворих основної групи добре перенесли антигелікобактерну терапію, лише у 4 (9,1 %) осіб спостерігався помірний діарейний синдром, який також реєстрували в 11 (23,4 %) із 47 пацієнтів порівняльної групи із середнім та важким перебігом акне, що отримували системну антибактеріальну терапію; діарейний синдром припинено призначенням пробіотика «Хілак-форте» та антидіарейного засобу «Лоперамід».

Контроль повноцінності ерадикації *H. pylori* у хворих на вульгарні вугри основної групи проводив лікар-гастроентеролог на 40–42-й день після завершення курсу ерадикаційної терапії шляхом дослідження калу на наявність антигену *H. pylori* з використанням тест-системи «Фармаско» [19]. У 38 (86,36 %) пацієнтів встановлено повну ерадикацію *H. pylori*, що вважається добрим результатом [18].

Критеріями ефективності лікування були швидкість регресу елементів акне, соматичний статус пацієнта, динаміка параметрів загального аналізу крові та імунограми. Динаміку виявів акне оцінювали кожних 5–7 днів протягом курсу лікування.

За результатами клінічних спостережень протягом перших 10–14 днів лікування вірогідної різниці в термінах регресу клінічних виявів акне у хворих порівняльної й основної груп не виявлено, проте в пацієнтів основної групи зникала клінічна симптоматика супутньої гастродуоденальної патології. Після 10 днів спостереження (у хворих із середнім ступенем тяжкості акне) та 14 днів (при важких формах дерматозу) констатовано швидший регрес запальних елементів висипки у хворих основної групи як у якісному, так і в кількісному аспектах. Так, у хворих на вульгарні вугри обох груп із середнім ступенем тяжкості дерматозу на 20–22-й день спостереження практично повністю регресували пустульозні акне та зменшилися папульозні елементи висипки, проте кількість папульозних акне у

пацієнтів основної групи була в 1,87 разу меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих порівняльної групи. У хворих на вугри обох груп із важким клінічним перебігом дерматозу на 28–30-й день лікування спостерігалася позитивна клінічна динаміка, проте кількість збережених запальних елементів висипки (папул, пустул, вузлів) у хворих порівняльної групи була в 2,21 разу більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів основної групи, в яких зменшилася не лише кількість висипки, а й розмір елементів та гострозапальні вияви, зокрема щільність та болючість вузлових елементів, що позитивно впливало на морально-психологічний стан хворих.

Підсумковий аналіз клінічних результатів терапії хворих на вульгарні вугри двох груп засвідчив, що серед 31 пацієнта основної групи із середнім ступенем тяжкості дерматозу (згідно з критеріями тяжкості акне Американської академії дерматології) наприкінці лікування клінічні вияви вугрової хвороби відповідали легкому ступеню тяжкості у 29 (93,5 %) осіб при збереженні середнього ступеня тяжкості акне лише у 2 (6,5 %) пацієнтів, а серед 40 хворих групи порівняння із середнім ступенем тяжкості дерматозу в 29 (72,5 %) та 11 (27,5 %) осіб відповідно, що становило вірогідну різницю з пацієнтами основної групи ( $\chi_{1-2}$ -квадрат = 5,17 за критичного значення 3,84). Водночас із 12 пацієнтів основної групи із важкою формою дерматозу наприкінці лікування клінічні вияви вугрової хвороби відповідали середньому ступеню тяжкості у 9 (93,5 %) осіб при збереженні важкої форми у 3 (6,5 %) пацієнтів, а серед 7 хворих групи порівняння з важким перебігом акне у 4 (72,5 %) та 3 (27,5 %) осіб відповідно, що не мало вірогідної відмінності з пацієнтами основної групи ( $\chi_{1-2}$ -квадрат = 0,65 за критичного значення 3,84).

Аналіз динаміки імунологічних показників крові у хворих на вульгарні вугри у процесі лікування (див. таблицю) виявив позитивну динаміку більшості досліджуваних показників, проте більше помітні та вірогідні зміни встановлено у хворих основної групи, які додатково отримували імуностимулювальний засіб «Тималін». Так, наприкінці курсу терапії у пацієнтів основної групи встановлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення порівняно з початковими значеннями СДЗ<sup>+</sup> (на 32,1 %, у групі порівняння — на 14,2 %) та СД4<sup>+</sup> (на 36,6 %, у групі порівняння — на 14,1 %), що також становило вірогідну різницю останнього показника пацієнтів обох груп. У хворих основної групи наприкінці лікування також спостерігалася вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення СД8<sup>+</sup> (на 15,1 %), що в цілому зумовило тенденцію до нормалізації імунорегуляторного індексу — ІРІ

(СД4<sup>+</sup>/СД 8<sup>+</sup>) у цих пацієнтів (збільшення на 19,1 %;  $p > 0,05$ ) з наближенням до значення ІРІ в осіб контрольної групи.

У хворих основної групи наприкінці лікування також встановлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання більшості показників фагоцитарної здатності організму, які характеризують початкові стадії фагоцитозу (збільшення фагоцитарного числа – на 22,5 %), а також завершальні його стадії: НСТ-тесту спонтанного (на 23,1 %), НСТ-тесту стимульованого (на 45,5 %) із вірогідною різницею з аналогічним показником осіб групи порівняння, а також показника резерву бактерицидної активності фагоцитів (збільшення в 1,97 разу), без статистично вірогідних змін цих показників у пацієнтів групи порівняння.

Наприкінці лікування у хворих на акне обох груп нормалізувався показник титру комплекменту з наближенням до показника осіб контрольної групи, проте лише в пацієнтів основної групи констатовано вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання титру нормальних антитіл (на 30,8 %) та зменшення рівня ЦІК на 32,8 % (у групі порівняння на 7,1 та 10,1 % відповідно;  $p > 0,05$ ), причому з вірогідною міжгруповою різницею показника ЦІК у хворих на акне основної та порівняльної груп.

Індивідуальний та груповий аналіз імунограм хворих обох груп засвідчив менш виразну динаміку досліджуваних імунологічних показників у пацієнтів з тяжкими формами акне порівняно з хворими на вульгарні вугри із середнім ступенем тяжкості дерматозу (вірогідне збільшення лише показників СД3 та фагоцитарного числа).

Важливо зазначити, що, незважаючи на вірогідну позитивну динаміку більшості імунологічних показників хворих основної групи, які в комплексній терапії отримували імуностимулювальний засіб «Тималін», показники СД4<sup>+</sup> (Т-хелперні лімфоцити), НСТ-тесту стимульованого, резерву бактерицидної активності фагоцитів та ЦІК наприкінці їх лікування були вірогідно нижчими порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи. Це свідчить про торпідність імунних порушень і факторів неспецифічної резистентності організму до зворотних змін у хворих на акне, що може бути однією з патогенетичних ланок та регуляторних передумов подальших рецидивів дерматозу.

Таким чином, клінічні результати лікування хворих на вульгарні вугри основної та порівняльної груп, а також встановлена статистично вірогідна міжгрупова різниця параметрів їхніх імунограм (за показниками СД4<sup>+</sup>, ЦІК, НСТ-тесту стимульованого) свідчать про вищу терапевтичну ефективність застосування у комплексній терапії хворих на вульгарні акне із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації комбінації двох антибактеріальних засобів антигелікобактерної дії (кларитроміцин, амоксицилін), а також імуностимулювального препарату «Тималін» порівняно з традиційними засобами лікування дерматозу. Разом з тим збереження у пацієнтів основної групи знижених значень показників СД4<sup>+</sup>, НСТ-тесту стимульованого та титру нормальних антитіл з вірогідною різницею із показниками осіб контрольної групи свідчить про доцільність проведення таким хворим додаткового курсу імунокоригувальної терапії.

## Висновки

1. У кожного другого (47,9 %) хворого на вульгарні вугри виявлено гелікобактерасоційовану патологію гастродуоденальної локалізації, яка має хронічний субклінічний перебіг, супроводжується змінами показників системного імунітету та погіршує клінічний перебіг дерматозу.
2. Застосування у комплексній терапії хворих на акне із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації комбінації двох антибактеріальних засобів антигелікобактерної дії – кларитроміцину та амоксициліну на тлі пантопрозолу (згідно з Маастрихтським консенсусом IV, 2010), а також імуностимулювального засобу «Тималін» покращує клінічні результати лікування вугрової хвороби, а також сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації показників системного імунітету та фагоцитозу.
3. Аналіз динаміки імунологічних показників крові у хворих на вульгарні вугри з коморбідною гелікобактерасоційованою гастродуоденальною патологією, який виявив наприкінці лікування збереження знижених значень СД4<sup>+</sup>, НСТ-тесту стимульованого та резерву бактерицидної активності фагоцитів, свідчить про доцільність проведення таким пацієнтам додаткового курсу імунокоригувальної терапії.

**Список літератури**

1. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А. и др. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4 (47).— С. 92—97.
2. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 89—94.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц, пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.
4. Денисенко О.І., Іринчин Г.В. Стан клітинного і гуморального системного імунітету та фагоцитозу у хворих на вугрову хворобу // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 1—2 (11).— С. 41—45.
5. Денисенко О.І., Іринчин Г.В. Клинические результаты использования антиоксидантного комплекса и комбинированной лазерной терапии в комплексном лечении больных угревой болезнью // Сучасні пробл. дерматовенерол., косметол. та управління охорони здоров'я: Зб. наук. праць. Вип. 7. / За ред. П.П. Рижка.— Харків, 2010.— С. 252—261.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.— 3-е изд., доп.— К.: ООО «Полиграф плюс», 2006.— 482 с.
7. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие для врачей.— М.: МИА, 2002.— 656 с.
8. Карвацька Ю.П., Денисенко О.І. Видовий склад та антибіотикочутливість мікрофлори вугрової висипки у юнаків // Резистентні до терапії хронічні дерматози, пов'язані з віком: матер. наук.-практ. конф., 25—26 березня 2010 р.— К., 2010.— С. 47—48.
9. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний.— М.: МЕД-пресс-информ, 2008.— 736 с.
10. Коган Б.Г., Верба Е.А. Новые подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46).— С. 72—76.
11. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66—72.
12. Маштакова И.А., Огурцова А.Н. Комплексное лечение угревой болезни с учетом гормонального фона и микробиоценоза кожи // Doctor.— 2005.— № 1 (27).— С. 27—29.
13. Молочков В.А. Акне: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие.— М., 2006.— 37 с.
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».
15. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса: руководство для врачей.— М.: Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 376 с.
16. Передерій В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV, 2010: основные положения и их актуальность для Украины // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 6 (62).— С. 133—136.
17. Потекаев Н.Н., Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Акне (угревая болезнь): современный взгляд на проблему // Concilium Medicum. Дерматология.— 2008.— № 1.— С. 12—16.
18. Просоленко К.А. Оценка определения антигена Helicobacter pylori в кале после эрадикационной терапии при H. pylori-ассоциированных заболеваниях // Здоров'я України.— 2007.— № 7/1.— С. 1—3.
19. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы.— М.: ООО «ЮТКОМ», 2009.— 288 с.
20. Самцов А.В., Стаценко А.В., Волкова С.В. и др. Вопросы эффективности и безопасности применения «Акнекутана» в терапии акне // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 2.— С. 58—60.
21. Семенуха К.В., Ковальская Е.А., Салей Е.А. и др. Новые подходы в лечении среднетяжелых форм акне с применением препарата «Акнетин» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 94—102.
22. Степаненко В.І. Дерматологія, венерологія.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
23. Федорич Л.Я. Медичні аспекти вугрової хвороби і розацеа // Therapia.— 2011.— № 2 (55).— С. 15—19.
24. Шупенько О.М., Степаненко В.І. Сучасні погляди на проблему вугрової хвороби та перспективні шляхи подальшого дослідження патогенезу цього дерматозу // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2009.— № 1—2 (12).— С. 121—134.
25. Abdulla H., Shalita A. Topical clindamycin preparations in the treatment of acne vulgaris // Exp. Rev. Dermatol.— 2009.— Vol. 4, № 2.— P. 155—162.
26. Adışen E., Yüksek J., Erdem O. et al. Expression of human neutrophil proteins in acne vulgaris // J. Europ. Acad. Dermatol., Venereol.— 2010.— Vol. 24, N 1.— P. 32—37.
27. Cailion F., O'Connell M., Eady E.A. et al. Interleukin-10 secretion from CD14+ peripheral blood mononuclear cells is downregulated in patients with acne vulgaris // Brit. J. Dermatol.— 2010.— Vol. 162, N 2.— P. 296—303.
28. Collier Ch., Harper J., Cautrell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 58, N 3.— P. 56—59.
29. Ganceviciene R., Zouboulis C.C. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris // J. Deutsch. Dermatol. Gesellschaft.— 2010.— Vol. 8, N 3 (suppl. 1).— P. S47—S59.
30. Ganceviciene R., Graziene V., Fimmel S., Zouboulis C.C. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris // Brit. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 160, N 2.— P. 345—352.
31. Gedik G.K., Karaduman A., Sivri B., Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? // J. Europ. Acad. Dermatol., Venereol.— 2005.— Vol. 19, N 3.— P. 398.
32. Management of acne: a report from global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— P. 1—38.
33. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // Experiment. Dermatol.— 2009.— Vol. 18, N 10.— P. 833—841.
34. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgaris— psychosomatische aspekte // J. Deutsch. Dermatol. Gesellschaft.— 2010.— Vol. 8, N 3 (suppl. 1).— P. S95—S104.
35. Ochsendorf F. Systemische Antibiotika zur Behandlung der Acne vulgaris // Ibid.— P. S31—S46.
36. Oprica C., Emtestam L., Hagströmer L., Nord C.E. Clinical and Microbiological Comparisons of Isotretinoin vs. Tetracycline in Acne Vulgaris // Acta Derm.-Venereol.— 2007.— Vol. 87, N 3.— P. 246—254.
37. Pazoki-Toroudi H., Nassiri-Kashani M., Tabatabaie H. et al. Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris // J. Dermatol. Treatment.— 2010.— Vol. 21, N 3.— P. 212—216.
38. Simonart T., Dramaix M., De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review // Brit. J. Dermatol.— 2008.— Vol. 158, N 2.— P. 208—216.
39. Uhlenhake E., Yentzer B.A., Feldman S.R. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination // J. Cosmetic Dermatol.— 2010.— Vol. 9, N 1.— P. 59—63.
40. Wilcox H.E., Farrar M.D., Cunliffe W.J. et al. Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD4+ T-cell responses to Propionibacterium acnes // Brit. J. Dermatol.— 2007.— Vol. 156, N 3.— P. 460—465.
41. Xu S.X., Wang H.L., Fan X. et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans — a case-control study // J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.— 2007.— Vol. 21, N 5.— P. 602—605.
42. Yosipovitch G., Tang M., Dawn G. et al. Study of Psychological Stress, Sebum Production and Acne Vulgaris in Adolescents // Acta Dermato-Venereol.— 2007.— Vol. 87, N 2.— P. 135—139.

Н.А. Волошина, О.И. Денисенко

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы*

## Комплексное лечение больных вульгарными угрями с сопутствующей хеликобактерной инфекцией гастродуоденальной локализации

**Цель работы** – разработать и определить клиническую эффективность комплексного метода лечения больных вульгарными угрями с сопутствующей хеликобактерной инфекцией гастродуоденальной локализации.

**Материалы и методы.** Обследовано 96 больных вульгарными угрями, преимущественно средней (73,9 %) и тяжелой (19,8 %) степени тяжести дерматоза. Гастродуоденальную патологию определяли согласно протоколу Министерства здравоохранения Украины от 28.12.2009 № 1051 «О предоставлении медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля», а их хеликобактерное происхождение – иммунологическим и гистологическим методами.

**Результаты и обсуждение.** Почти у половины (47,9 %) обследованных обнаружены субклинические формы хеликобактерассоциированной патологии гастродуоденальной локализации (гастриты, гастродуодениты). Степень иммунологических нарушений в организме была более выражена, чем у пациентов с угрями без сопутствующей хеликобактерной инфекции, наблюдалось более тяжелое течение этого дерматоза. С целью оптимизации лечения больных вульгарными угрями на фоне хеликобактерной инфекции разработан комплексный метод, предусматривающий антибиотикотерапию с применением амоксициллина и кларитромицина согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса IV (2010) и проведение иммунотерапии тималином, что способствовало эрадикации хеликобактерной инфекции, достоверному улучшению показателей системного иммунитета и клинических результатов лечения вульгарных акне у этой категории пациентов.

**Выводы.** Применение в комплексной терапии больных акне с сопутствующей хеликобактерной инфекцией гастродуоденальной локализации комбинации амоксициллина и кларитромицина на фоне пантопразола согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса IV (2010) и иммуномодулирующего средства тималина улучшает клинические результаты лечения акне, способствует эрадикации хеликобактерной инфекции, нормализации показателей системного иммунитета и фагоцитоза.

**Ключевые слова:** вульгарные угри, хеликобактерная инфекция, системный иммунитет, лечение.

N.O. Voloshyna, O.I. Denysenko

*Bukovina State Medical University, Chernivtsi*

## Combined treatment of acne vulgaris with concomitant Helicobacter pylori infection of gastroduodenal localization

**Purpose** – to develop and determine the clinical efficacy of complex treatment of patients with acne vulgaris and concomitant gastroduodenal Helicobacter pylori infection.

**Materials and methods.** We examined 96 patients with acne vulgaris, mostly moderate (73.9 %) and severe (19.8 %) dermatoses. Gastroduodenal pathology was determined according to the protocol of the Ministry of Health of Ukraine from 28.12.2009 N 1051 «On the provision of medical care to patients with gastroenterological profile»; their *Helicobacter pylori* origins – by immunological and histological methods.

**Results and discussion.** Almost half (47.9 %) of the patients had subclinical forms of Helicobacter pylori pathology of gastroduodenal localization (gastritis, gastroduodenitis). Degree of immunological disorders in the body was higher than in acne patients without concomitant Helicobacter pylori infection; a more severe course of this dermatosis was observed. In order to optimize the treatment of patients with acne vulgaris at the background of Helicobacter pylori infection an integrated method was developed involving antibiotic therapy with amoxicillin and clarithromycin, as recommended by Maastricht consensus IV (2010), and immune correction with Timalin, which contributed to the eradication of Helicobacter pylori infection, significant improvement of the system immunity indexes and clinical outcomes of treatment of acne vulgaris in this category of patients.

**Conclusions.** Treatment of patients suffering from acne and concomitant gastroduodenal Helicobacter pylori infection with combination of amoxicillin and clarithromycin at the background of pantoprazole, as recommended by Maastricht consensus IV (2010), and immunomodulatory agent timalin improves the clinical outcomes of acne, promotes the eradication of Helicobacter pylori infection and the normalization of the systemic immunity and phagocytosis.

**Key words:** acne vulgaris, Helicobacter pylori infection, systemic immunity, treatment.

### Дані про авторів:

**Волошина Наталія Олександрівна**, лікар-дерматовенеролог Чернівецького обласного дерматовенерологічного диспансеру, аспірант кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету  
E-mail: voloshka3@mail.ru

**Денисенко Ольга Іванівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету

К.В. Романенко, В.М. Романенко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

## Адсорбційно-реологічні властивості крові у хворих на обмежену склеродермію

**Мета роботи** — визначити патогенетичне значення порушень реологічних властивостей крові (РВК) у розвитку обмеженої склеродермії (ОС) та її окремих форм, а також їх взаємозалежність із дисбалансом у системі імунітету.

**Матеріали та методи.** За допомогою комп'ютерного тензіореометра у 130 хворих на ОС різних форм визначали адсорбційно-реологічні властивості сироватки крові (АРВК): об'ємну в'язкість (ОВ), поверхневу в'язкість (ПВ), в'язкоеластичність (ВЕ), поверхневу пружність (ПП), поверхневий натяг (ПН) і час релаксації (ЧР).

**Результати та обговорення.** Встановлено підвищення ОВ крові, причому АРВК (ОВ, ПВ, ПП, ПН, ЧР) взаємозалежні зі станом ендотеліальної функції судин — ЕФС (вмістом ET1, Pgl2, cGMP) і системи імунітету (рівнями IgM, IgG, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>).

**Висновки.** Підвищення ОВ крові виявляється у 65 % хворих на бляшкову склеродермію, у 29 % — на атрофодермію Пазіні—П'єріні та у 22 % — на склероатрофічний ліхен. АРВК взаємозалежні зі станом ЕФС і системи імунітету.

### Ключові слова

Обмежена склеродермія, кров, реологічні властивості.

Зміни в судинах мікрогемодинамічного русла є закономірними для хворих на склеродермію, що часто супроводжується значними порушеннями реологічних властивостей крові (РВК), особливо при системному склерозі (СС) [1, 2]. Переважає ураження дрібних судин, артеріол і капілярів, що зумовлено посиленням в'язкості плазми (ВП), агрегації клітинних елементів і зниженням деформованості еритроцитів [4, 6]. У розвитку гіперв'язкого синдрому при СС важливе значення має система азоту оксиду [5, 7] унаслідок змін активності ендотеліальної та індукційної оксидазотної синтетики [8, 10].

Зміни РВК у хворих на СС дуже тісно пов'язані з такими фізико-хімічними їх параметрами, як динамічний поверхневий натяг (ПН), в'язкоеластичність (ВЕ) та час релаксації (ЧР) [3]. Відомо, що до складу крові хворих на СС входить багато низько- і високомолекулярних поверхнево-активних речовин (сурфактантів), здатних адсорбувати на рідких межах розділу фаз і змінювати поверхневий (міжфазний) натяг, прискорювати або сповільнювати процеси перенесення речовини та енергії через біологічні мембрани [9].

Патогенетичне значення порушень РВК у розвитку обмеженої склеродермії (ОС) та її

окремих клінічних форм, а також їх взаємозалежність з дисбалансом у системі імунітету залишаються невизначеними, що стало метою дослідження.

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 130 хворих на ОС. Бляшкову форму (БС) діагностовано у 73 пацієнтів, атрофодермію Пазіні—П'єріні (АД) — у 13, склероатрофічний ліхен (СЛ) — у 44.

У 35,5 % випадків БС виявлено поодинокі осередки ураження, у 64,5 % — поширені (3 і більше в різних ділянках тіла). Ступінь тяжкості патологічного процесу не залежав від статі (KW = 0,16; p = 0,688; S = 0,24; p = 0,808; F = 0,70; p = 0,203). Хворі різної статі (жінок — 61, чоловіків — 12) практично не відрізнялися за віком (S = 1,68; p = 0,094; F = 1,03; p = 0,47). Тривалість захворювання варіювала від кількох місяців до 15 років (у середньому не більше ніж 5 років). Тривалість захворювання виявилася достовірно більшою у жінок (S = 2,49; p = 0,015; F = 3,16; p = 0,044). У 32 (43,8 %) хворих діагностовано стадію еритеми і набряку, у 30 (41,1 %) — стадію склерозу, у 11 (15,0 %) хворих — стадію атрофії.

Серед 13 хворих на АД 11 (84, %) пацієнтів мали гостру стадію захворювання, а 2 (15,4 %) —

стадію атрофії. Із 44 пацієнтів стадії загострення СЛ діагностовано у 39 (88,6 %), стадію атрофії — у 5 (11,9 %).

Для оцінення РВК визначали показники ПВ, ВЕ, ЧР і динамічний ПН. ВП визначали на ротаційному віскозиметрі Low Shear-30 (Швейцарія) в діапазоні швидкостей зсуву 1,28–128 с<sup>-1</sup>. Дослідження динамічної міжфазної активності сироватки крові проведено за допомогою методу максимального тиску в пухирці. Використано комп'ютерний адсорбційний тензіометр MPT2-Lauda (Німеччина). Результати представлено у вигляді тензіограм — кривих залежності від часу існування поверхні (t), на яких комп'ютер визначав точки, що відповідали t = 0,01 с (ПН1), t = 1 с (ПН2) і t = 100 с (ПН3) [3]. Для дослідження ВЕ, ЧР і статичного або рівноважного ПН при t → ∞ (ПН4) сироватки крові використовували метод аналізу форми осесиметричних крапель (комп'ютерний тензіореометр ADSA-Toronto, Канада). У наших дослідженнях використано швидку стресову деформацію розширення поверхні (при t = 1200 с) з визначенням ВЕ. Після розширення краплі ПН повільно релаксував, тобто повертався до свого початкового значення. ЧР сироватки крові характеризував здатність моношару відновлювати похідний стан [9]. Для контролю обстежено 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків віком 17–62 роки).

Статистичну обробку результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, регресійного, одно- і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel і Statistica). Оцінювали середні значення (M), їх похибки (m), середньоквадратичні відхилення (s), коефіцієнти кореляції, критерії регресії, дисперсії, Стьюдента (S), Уїлкоксона—Рао, χ<sup>2</sup>-квадрат Пірсона і достовірність статистичних показників (p).

### Результати та обговорення

Показники РВК у хворих на ОС і здорових людей наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, при ОС показники ОВ сироватки крові становлять (1,6 ± 0,06) мПа · с, ПВ — (15,9 ± 0,21) мН/м, ВЕ — (23,2 ± 0,86) мН/м, ПП — (43,0 ± 0,74) мН/м, ПН — (42,5 ± 0,23) мН/м, ЧР — (113,8 ± 2,88) с. Простежуються вірогідно вищі (на 33 %) параметри ОВ крові (t = 3,59; p = 0,001) порівняно з контрольною групою.

Згідно з даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона—Рао, клінічна форма ОС достовірно впливає на інтегральні показники АРВК (WR = 2,36; p = 0,008).

Таблиця 1. Показники АРВК в обстежених хворих на ОС та здорових людей (M ± m)

Показник	Група обстежених		Відмінності	
	Хворі на ОС (n = 130)	Здорові (n = 30)	t	p
ОВ, мПа · с	1,6 ± 0,06	1,2 ± 0,03	3,59	0,001
ПВ, мН/м	15,9 ± 0,21	15,9 ± 0,33	0,18	0,860
ВЕ, мН/м	23,2 ± 0,86	23,6 ± 1,32	0,24	0,812
ПП, мН/м	43,0 ± 0,74	43,3 ± 0,81	0,21	0,833
ПН, мН/м	42,5 ± 0,23	43,0 ± 0,34	1,03	0,306
ЧР, с	113,8 ± 2,88	112,4 ± 3,65	0,26	0,794

Таблиця 2. Показники АРВК у хворих на різні форми обмеженої склеродермії (M ± m)

Показник	Клінічні форми ОС		
	БС (n = 73)	АД (n = 13)	СЛ (n = 44)
ОВ, мПа · с	1,8 ± 0,08	1,3 ± 0,06	1,3 ± 0,05
ПВ, мН/м	15,9 ± 0,29	15,8 ± 0,41	15,8 ± 0,43
ВЕ, мН/м	23,4 ± 1,20	23,3 ± 1,85	22,6 ± 1,63
ПП, мН/м	43,1 ± 1,16	41,7 ± 1,03	44,2 ± 1,12
ПН, мН/м	42,1 ± 0,33	42,9 ± 0,45	43,3 ± 0,40
ЧР, с	114,3 ± 4,29	117,8 ± 4,27	108,7 ± 5,49

У табл. 2 наведено показники АРВК у хворих на ОС різних форм. Тільки при БС достовірно зростають (на 50 %) віскозні властивості крові (t = 4,97; p < 0,001). Необхідно зазначити, що в цих пацієнтів на 39 % вищі параметри ОВ крові порівняно з хворими на АД і СЛ (відповідно t = 3,02; p = 0,004 і t = 3,47; p = 0,001). Крім того, відносно порівняльної оцінки значень рівноважного (статичного) ПН при БС і СЛ у другій групі показники виявилися вищими на 3 % (t = 2,03; p = 0,047). Підвищення параметрів ОВ крові > 1,4 мПа · с (> M + SD здорових) виявлено у 48 % хворих на ОС загальної групи, у 65 % пацієнтів з БС, у 29 % випадків АД і 22 % хворих на СЛ. Відмінності частоти були достовірними щодо БС-АД (χ<sup>2</sup> = 6,28; p = 0,012) і БС-СЛ (χ<sup>2</sup> = 9,43; p = 0,002), однак не щодо АД-СЛ (χ<sup>2</sup> = 0,24; p = 0,627).

Як свідчить ANOVA/MANOVA, від поширеності ураження шкіри залежить інтегральний стан АРВК (WR = 3,89; p < 0,001), що повною мірою стосується груп хворих на БС (WR = 2,28; p = 0,015) і СЛ (WR = 3,23; p = 0,010), але не АД

Таблиця 3. Достовірність ступеня впливу (р D) поширеності обмеженої склеродермії на показники АРВК

Показник	Група обстежених			
	Усі хворі на ОС (n = 130)	БС (n = 73)	АД (n = 13)	СЛ (n = 44)
ОВ, мПа · с	0,131	0,702	0,188	0,168
ПВ, мН/м	0,105	0,034	0,047	0,901
ВЕ, мН/м	0,003	0,073	0,503	0,048
ПП, мН/м	0,471	0,393	0,244	0,767
ПН, мН/м	0,161	0,235	0,316	0,679
ЧР, с	0,040	0,471	0,296	0,149

Таблиця 4. Достовірність кореляційних зв'язків (р r) поширеності обмеженої склеродермії з показниками АРВК

Показник	Група обстежених			
	Усі хворі на ОС (n = 130)	БС (n = 73)	АД (n = 13)	СЛ (n = 44)
ОВ, мПа · с	0,770	0,758	0,724	0,256
ПВ, мН/м	0,198	0,181	0,837	0,683
ВЕ, мН/м	↑ < 0,001	↑ < 0,001	↑ 0,008	↑ 0,001
ПП, мН/м	↑ 0,011	0,095	0,179	↑ 0,034
ПН, мН/м	↓ 0,004	↓ 0,004	0,743	0,089
ЧР, с	0,902	0,658	0,505	0,973

Примітка. ↑ — Достовірний прямий кореляційний зв'язок, ↓ — достовірний зворотний кореляційний зв'язок.

Таблиця 5. Достовірність ступеня впливу (р D) окремих показників АРВК на поширеність обмеженої склеродермії

Показник	Група обстежених			
	Усі хворі на ОС (n = 130)	БС (n = 73)	АД (n = 13)	СЛ (n = 44)
ОВ, мПа · с	0,414	0,626	0,487	0,302
ПВ, мН/м	0,438	0,384	0,706	0,915
ВЕ, мН/м	< 0,001	< 0,001	0,026	0,001
ПП, мН/м	0,039	0,247	0,108	0,034
ПН, мН/м	0,008	0,017	0,804	0,234
ЧР, с	0,725	0,677	0,769	0,891

(WR = 1,68; p = 0,156). ANOVA (табл. 3) демонструє достовірний вплив поширеності дерматозу на показники ВЕ (D = 2,44; p = 0,003) і ЧР (D = 1,75; p = 0,040), а в групах з БС і АД — на параметри ПВ (D = 2,38; p = 0,034 і D = 3,30; p = 0,047 відповідно). В'язкоеластичні властивості сироватки крові від поширеності ураження шкіри достовірно залежать у хворих на СЛ (D = 4,79; p = 0,048).

У загальній групі хворих на обмежену склеродермію, а також у пацієнтів з БС, АД і СЛ (табл. 4) простежуються високодостовірні прямі кореляційні зв'язки між поширеністю ураження шкіри і параметрами ВЕ (відповідно r = +0,618; p < 0,001; r = +0,599; p < 0,001; r = +0,619; p = 0,008; r = +0,723; p = 0,001). Крім того, в загальній групі ОС та у хворих на СЛ виявляються позитивні співвідношення з показниками ПП (відповідно r = +0,279; p = 0,011 і r = +0,503; p = 0,034), а при БС — зі значеннями міжфазної активності, але вже зворотні кореляції (відповідно r = -0,310; p = 0,004 і r = -0,405; p = 0,004).

Наступним етапом дослідження було оцінення значущості АРВК у патогенетичних побудовах при обмеженій склеродермії, що відображено в табл. 5. Як видно, однофакторний дисперсійний аналіз указує на патогенетичний зв'язок шкірних уражень в усіх пацієнтів з показниками ВЕ (D = 24,87; p < 0,001), ПП (D = 3,38; p = 0,039) і ПН (D = 5,11; p = 0,008). Від в'язкоеластичних властивостей сироватки крові залежить вираженість розвитку патології шкіри при БС, АД і СЛ (відповідно D = 12,98; p < 0,001; D = 4,78; p = 0,026; D = 10,83; p = 0,001), а у хворих на БС, крім того, від міжфазної активності (D = 4,44; p = 0,017), у хворих на СЛ — від ПП (D = 4,28; p = 0,034). Різноплановий дисперсійний і кореляційний аналіз дав підстави зробити висновок про те, що показники в'язкоеластичності крові (ВЕ) > 28 мН/м (> M + 5m хворих на ОС) указують на ризик більш поширеного перебігу захворювання, що має прогнознегативну значущість.

Оскільки в патогенезі склеродермії беруть участь порушення ендотеліальної функції судин (ЕФС) і зміни стану імунітету, було проведено додатковий кореляційний аналіз. З'ясувалося, що саме значення ВЕ з такими факторами ніяк не пов'язане. Своєю чергою рівень ОВ зворотно корелює з параметрами циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP) (r = -0,336; p = 0,011), ПВ і ПП — прямо співвідносяться з концентрацією сироваткового ендотеліну (ЕТ1) (відповідно r = +0,270; p = 0,044 і r = +0,384; p = 0,004), ЧР — із вмістом IgM (r = +0,388; p = 0,003) і IgG (r = +0,331; p = 0,013).

При БС показники ОВ, ПН і ЧР відповідно корелюють з кількістю імуніцитів у крові, що мають рецептори CD25<sup>+</sup> ( $r = +0,435$ ;  $p = 0,049$ ), CD95<sup>+</sup> ( $r = +0,474$ ;  $p = 0,030$ ) і CD16<sup>+</sup> ( $r = -0,483$ ;  $p = 0,027$ ), параметри ПВ і ПП при СЛ — з рівнем ендотелінемії ( $r = +0,491$ ;  $p = 0,038$  і  $r = +0,635$ ;  $p = 0,005$  відповідно), ПВ і ЧР при АД — із вмістом вазодилаторів відповідно сGMP ( $r = +0,469$ ;  $p = 0,048$ ) і простагліну (Pgl2) ( $r = +0,493$ ;  $p = 0,024$ ).

### Висновки

Обмежена склеродермія характеризується підвищенням ОВ крові, що відповідно при БС, АД і СЛ

виявляється у 65, 29 і 22 % хворих, причому адсорбційно-реологічні властивості крові — АРВК (ОВ, ПВ, ПП, ПН, ЧР) взаємозалежні зі станом ендотеліальної функції судин — ЕФС (вмістом ET1, Pgl2, сGMP) і системи імунітету (рівнями IgM, IgG, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). Із показниками в'язкоеластичних властивостей сироватки існують прямі дисперсійні і кореляційні співвідношення поширеності перебігу уражень шкіри, що дає змогу виділити прогностичні критерії перебігу патологічного процесу. В патогенетичних побудовах БС і СЛ має значення характер міжфазної сироваткової активності у вигляді статичного (рівноважного) ПН і ПП.

### Список літератури

1. Алекперов Р.Т. Классификация микроангиопатии при системной склеродермии // Тер. арх.— 2005.— Т. 77, № 2.— С. 52—56.
2. Алекперов Р.Т., Вышлова М.А., Балабанова Р.М., Фирсов Н.Н. Нарушения реологических свойств крови при системной склеродермии // Тер. арх.— 2002.— Т. 74, № 5.— С. 43—47.
3. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Физико-химические свойства биологических жидкостей в ревматологии.— Донецк: Донеччина, 2003.— 279 с.
4. Angotti C., Gensini F., Fatini C. et al. Fibrinolytic system and ace I/D polymorphism in systemic sclerosis // Ann. Rheumat. Dis.— 2001.— Vol. 60 (suppl. 1).— P. 53—54.
5. Assassi S., Mayes M.D., McNearney T. et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis // Am. J. Med.— 2005.— Vol. 118, N 8.— P. 907—911.
6. Cacoub P., Guillemin L. Microangiopathy and arterial hypertension in scleroderma and periarteritis nodosa // J. Mal. Vasc.— 1996.— Vol. 11, N 3.— P. 282—287.
7. Cibijkovsky L., Soukup T., Cibicek N., Chlydek J. Nitric oxide and systemic sclerosis // Acta Medica.— 2006.— Vol. 49, N 4.— P. 245—246.
8. Fatini C., Mannini L., Sticchi E. et al. Hemorheologic profile in systemic sclerosis: role of NOS3-786T > C and 894G > T polymorphisms in modulating both the hemorheologic parameters and the susceptibility to the disease // Arthr. Rheum.— 2006.— Vol. 54, N 7.— P. 2263—2270.
9. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. et al. Dynamic surface tensiometry in medicine.— Amsterdam: Elsevier, 2000.— 373 p.
10. Mannini L., Cecchi E., Fatini C. et al. Clinical haemorheology and microcirculation // Ann. Ist. Super Sanita.— 2007.— Vol. 43, N 2.— P. 144—155.

К.В. Романенко, В.Н. Романенко

*Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького*

## Адсорбционно-реологические свойства крови у больных ограниченной склеродермией

**Цель работы** — определить патогенетическую значимость нарушений реологических особенностей крови (РСК) в развитии ограниченной склеродермии (ОС) и ее отдельных форм, а также их взаимосвязь с дисбалансом в системе иммунитета.

**Материалы и методы.** При помощи компьютерного тензиореометра у 130 больных с разными формами ОС определяли адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови (АРСК): объемную вязкость (ОВ), поверхностную вязкость (ПВ), вязкоэластичность (ВЭ), поверхностную упругость (ПУ), поверхностное натяжение (ПН) и время релаксации (ВР).

**Результаты и обсуждение.** Установлено увеличение ОВ крови, при этом АРСК (ОВ, ПВ, ВЭ, ПУ, ПН, ВР) взаимозависимы с состоянием эндотелиальной функции сосудов — ЭФС (содержанием ET1, Pgl2, сGMP) и системы иммунитета (уровнями IgM, IgG, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>).

**Выводы.** Повышение ОВ крови выявляется у 65 % больных бляшечной склеродермией, у 29 % — атрофодермией Пазини — Пьерини и у 22 % — склероатрофическим лихеном. АРСК взаимозависимы с состоянием ЭФС и системы иммунитета.

**Ключевые слова:** ограниченная склеродермия, кровь, реологические свойства.

K.V. Romanenko, V.M. Romanenko

*M. Gorky Donetsk National Medical University*

## Adsorptive and rheological properties of blood in patients with morphea

**Purpose** – to determine the pathogenetic significance of violations of rheological properties of blood (RSK) in the development of morphea and some of its forms, as well as their interrelation with the imbalance in the immune system.

**Materials and methods.** Using computer tensorrheometer in 130 patients with different forms of morphea, we determined adsorption and rheological properties of blood serum (ARSK): bulk viscosity (BV), surface viscosity (SV), viscoelasticity (VE), surface elasticity (SE), surface tension (ST) and relaxation time (RT).

**Results and discussion.** We fixed an increase of BV in blood and ARSK (BV, SV, VE, SE, ST, RT) interdependence with the state of the endothelial function of the vessels (EFV) (content of ET1, Pgl2, cGMP) and immunity system (levels of IgM, IgG, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>).

**Conclusions.** Increase of BV in blood was detected in 65 % of patients with plaque morphea, 29 % – with atrophoderma Pasini-Pierini, and 22 % – with lichen sclerosus. ARSK is interdependent with the state of the immune system and EFS.

**Key words:** morphea, blood, rheological properties.

---

### Дані про авторів:

**Романенко Кирило Всеволодович**, к. мед. н., доцент кафедри дерматовенерології ДонНМУ ім. Максима Горького

**Романенко Всеволод Миколайович**, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології ДонНМУ ім. Максима Горького  
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (050) 623-10-52

Є.І. Добржанська

Харківський національний медичний університет

# Порушення механізмів нейроендокринної регуляції та системи імунного захисту у хворих на псоріаз

**Мета роботи** — вивчення стану порушень механізму регуляції нейроендокринної системи та системи неспецифічного імунного захисту у хворих на псоріаз і корекція виявлених змін за допомогою патогенетичної терапії.

**Матеріали та методи.** Вивчено зміни концентрації адаптивних гормонів (кортизолу та соматотропного гормона) і стан імунного статусу у 120 хворих на псоріаз у динаміці комплексного лікування, до якого включено призначення даларгіну і амізону. Проведено аналіз ефективності лікування.

**Результати та обговорення.** Зростання рівня кортизолу і соматотропного гормона в дослідних групах побічно свідчить про посилення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а використання даларгіну сприяє збереженню активності енкефалінергічної системи. За результатами аналізу імунологічних показників хворих на псоріаз встановлено асоціацію між змінами показників CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, IgA, IgM у динаміці лікування у пацієнтів усіх груп. Це закономірно, оскільки одночасно з нормалізацією імунологічних показників у хворих, які отримували даларгін і амізон та базову терапію, виявлено різного ступеня поліпшення процесу одужання.

**Висновки.** У хворих на псоріаз спостерігається зниження рівня адаптивних гормонів (кортизолу та соматотропного гормона), що свідчить про послаблення та дисоціацію механізмів неспецифічного адаптаційного синдрому. Патогенетична терапія сприяє зростанню концентрації кортизолу та соматотропного гормона, що одночасно з покращенням загального стану хворих нормалізувало роботу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також поліпшенню показників імунітету.

## Ключові слова

Псоріаз, соматотропний гормон, кортизон, імунна система.

Псоріаз — хронічний рецидивний дерматоз мультифакторної природи, для якого характерні висипання на шкірі епідермо-дермальних папул з рясним лущенням [3, 7]. В основі формування псоріатичної бляшки лежить порушення проліферації і диференціації кератиноцитів, що поєднується з посиленням процесів ангіогенезу, інфільтрацією епідермісу і дерми мононуклеарними клітинами [3, 8]. При цьому захворюванні можливе пошкодження суглобів та слизової оболонки, виникнення функціональних порушень з боку різних органів та систем. Патологічні зміни шкіри протягом місяців і років можуть бути єдиними виявами хвороби. В різних країнах на псоріаз хворіє 2–3 % населення, чоловіки і жінки з однаковою частотою. Захворювання може початися в будь-якому віці [1, 2].

Лікування псоріазу є досить складним завданням. Сучасні засоби лікування, спрямовані

на зниження проліферації епідермісу (глюкокортикостероїди, цитостатики, ароматичні ретиноїди, фотохіміотерапія), іноді мають відносно невисоку терапевтичну активність і водночас можуть викликати низку небажаних явищ (гепато- і нефротоксичність, мієлосупресія, тератогенна дія). Класичні методи системної терапії псоріазу не призводять до повного одужання і лише зменшують ступінь тяжкості захворювання та збільшують період ремісії. Все це диктує необхідність пошуку нових патогенетичних підходів до лікування псоріатичної хвороби.

Сьогодні увага приділяється вивченню патогенетичних механізмів розвитку псоріазу. Спостерігається системний характер порушень у різноманітних сферах організму — психічній, вегетативній, ендокринній та ін. Численні роботи свідчать про важливу роль нервової системи у

Таблиця 1. Зміни вмісту адаптивних гормонів у динаміці лікування

Показник	Період лікування	Група хворих на псоріаз		
		1	2а	2б
Соматотропний гормон, нг/мл <sup>2</sup>	До лікування	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2
	Під час лікування	2,8 ± 0,4	6,3 ± 0,51	8,25 ± 0,71
	Після лікування	3,32 ± 0,4	4,8 ± 0,8	5,2 ± 0,5
Кортизол, нмоль/л	До лікування	165,6 ± 10,5	165,6 ± 10,5	165,6 ± 10,5
	Під час лікування	185,4 ± 18,6	293,76 ± 25,12	402,12 ± 32,3
	Після лікування	201,2 ± 26,8	229,8 ± 24,5	309,9 ± 13,3

виникненні псоріазу та його рецидивів. Крім того, результати спеціальних функціональних неврологічних досліджень свідчать про функціональні порушення центральної і периферичної нервової систем у хворих на псоріаз. Уміст ендогенних опіоїдних пептидів у хворих на псоріаз можна розглядати як фазу тривоги та опору загального адаптаційного синдрому за Сельє. Водночас спостерігається зниження вмісту в крові В-ендорфіну і збільшення метенкефаліну, в окремих випадках виявлено лей-енкефалін, тоді як у крові здорових осіб його немає [4]. Припускається також, що ключова роль в індукції захворювання належить нейропептидам, які звільнюються з нервових закінчень у шкірі, активізують імунокомпетентні клітини, сприяють вивільненню біологічно активних речовин, росткових факторів. На підставі успадкованих дефектів розвивається неадекватна відповідь на дію цих медіаторів, виникає стан вторинного стресіндукованого імунодефіциту [6]. Зокрема, дослідники пов'язують зміни епідермісу у хворих на псоріаз з дією продуктів гормону росту гіпофізу, а також інших адаптивних гормонів. Встановлено, що опіоїдні пептиди, зокрема енкефаліни, виявляють антистресову дію. У разі їх уведення відбувається нормалізація активності нейроендокринних систем (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, гіпоталамо-нейрогіпофізарної, симпатико-адреналової), що своєю чергою призводить до нормалізації гомеостазу, енергетичного обміну та імунореактивності організму [3, 4]. Посилення функціонального напруження опіатної системи — природний механізм одужання. Використання даларгіну (синтетичного аналогу лей-енкефаліну) дає змогу ефективно коригувати стан стресу організму, нормалізувати метаболічні та ендокринні порушення симпатико-адреналової системи [5]. Порушення імунної відповіді — ще одна ланка патогенезу псоріазу. Проведено багато досліджень стану імунної сис-

теми при псоріазі, в результаті яких було виявлено зниження в циркулюючій крові хворих абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів унаслідок переважного зниження субпопуляції Т-супресорів порівняно з субпопуляцією Т-хелперів, що виявилось у зміні імунорегуляторного індексу Тх/Тс. Ці імунні порушення деякі автори розглядають як важливу ланку патогенезу псоріатичної хвороби. Кількість В-лімфоцитів у крові хворих на псоріаз дещо зменшується, вміст ІgА, ІgМ, ІgG також зазнає змін [7].

Мета роботи — вивчення стану порушень механізму регуляції нейроендокринної системи та системи неспецифічного імунного захисту у хворих на псоріаз і корекція виявлених змін за допомогою патогенетичної терапії.

### Матеріали та методи

Вивчали вміст адаптивних гормонів (соматотропного гормону та кортизолу) залежно від обраної схеми лікування пацієнтів із псоріазом, а також показників імунітету.

Клінічно обстежено 120 хворих на псоріаз (103 чоловіки, 17 жінок) віком від 21 до 58 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в дерматологічному відділенні № 5 МКШВД м. Харкова. Пацієнтів було розподілено на три групи:

— група 1 — 40 пацієнтів отримали базову терапію з приводу псоріазу (при стаціонарній стадії псоріазу призначали: В<sub>6</sub> 1,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу через день 20 днів, В<sub>12</sub> 500 мкг внутрішньом'язово 1 раз на добу через день 20 днів; при прогресуючій стадії псоріазу призначали сезонні препарати «Гіпотіазид» по 50 мг 1 раз на 3 доби 10 днів, «Аспаркам» по 1 табл. 3 рази на добу 10 днів, кальцію глюконат по 5,0 мл внутрішньом'язово 10 днів, через 7 днів від початку лікування В<sub>6</sub> по 1,0 мл внутрішньом'язово через день 20 днів, В<sub>12</sub> 500 мкг внутрішньом'язово через день 20 днів, зовнішньо признача-

Таблиця 2. Показники імунітету у хворих на псоріаз у динаміці лікування

Імунологічний показник	До лікування (n = 46)	Після лікування		
		Група 2а (n = 14)	Група 2б (n = 21)	Група 1 (n = 20)
CD3 <sup>+</sup> , %	49,0 ± 2,3*	55,1 ± 0,43*	57,0 ± 2,7*	59,7 ± 1,3
CD4 <sup>+</sup> , %	22,6 ± 1,0	24,2 ± 1,0	26,2 ± 1,0	30,0 ± 0,9
CD8 <sup>+</sup> , %	23,1 ± 1,7*	21,0 ± 2,2*	20,8 ± 2,4	16,6 ± 0,3
CD22 <sup>+</sup> , %	8,5 ± 0,8	9,7 ± 1,6	10,1 ± 0,9	10,6 ± 0,3
IgA, г/л	2,2 ± 0,2*	1,9 ± 0,2*	2,0 ± 0,1*	3,3 ± 0,3
IgM, г/л	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,05	1,4 ± 1,2	1,4 ± 0,2
IgG, г/л	14,2 ± 1,6*	14,4 ± 1,3*	12,2 ± 0,8	10,6 ± 0,7
ЦІК, у. о.	94,2 ± 10,0*	100,0 ± 12,6*	111,2 ± 12,8*	56,2 ± 5,0

Примітка. \*p ≤ 0,05.

ють 2 % саліцилову мазь, а при осінніх та зимових формах псоріазу додають УФО);

— група 2а — 39 осіб отримали терапію даларгіном (0,001 г 1 раз на добу внутрішньом'язово 10 днів) та амізоном (0,25 г 4 рази на добу 10 днів);

— група 2б — 41 хворий на псоріаз отримав комплексну терапію, що поєднувала базову терапію та даларгін і амізон (через 7 днів застосування базової терапії призначали даларгін по 1,0 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово 10 днів, амізон по 1 табл. (0,25 г) 4 рази на добу 10 днів)

Пацієнти до початку і після закінчення лікування пройшли комплексне клініко-лабораторне обстеження: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, кал на яйця глистів, мікрореакція преципітації, глюкоза крові за показаннями. Тяжкість клінічних виявів псоріазу оцінювали за допомогою індексу PASI до початку і після закінчення лікування. Усім пацієнтам провели кількісне визначення радіоімунним методом у сироватці крові соматотропного гормона (СТГ) і кортизолу (К).

## Результати та обговорення

Уміст адаптивних гормонів у сироватці крові хворих обстежених груп представлено в табл. 1. У таблиці можна побачити виразні зміни показників на відміну від початкового рівня у групі хворих, які отримували комплексну терапію даларгіном і амізоном, порівняно з групою 1, в якій пацієнти отримали базову терапію. Менша різниця показників спостерігається між пацієнтами груп 2а і 2б. Даларгін посилює активність антистресової системи і зменшує стан стресу. Ці дані збігаються з даними інших авторів. Темп нормалізації ендокринної системи під впливом даларгіну виразніший. Оскільки даларгін нормалізує ключовий ланцюг патогенезу псоріазу, його обрано для патогенетично обґрунтованої комплексної схеми лікування хворих на псоріаз.

Клінічно у хворих, які отримали комплексну терапію, значно покращився загальний стан, швидше регресували елементи висипки, значно зменшувалося значення PASI порівняно з хворими з інших груп. Завдяки комплексній терапії зменшилися показники ШОЕ і кількості лейкоцитів, дещо високі на початку лікування.

Повне клінічне одужання в групах 2а і 2б спостерігалось у 44 пацієнтів (56 %), покращення — у 36 (44 %), на відміну від групи 1, де були такі результати: 33 % — клінічне одужання, 60 % (24 пацієнти) — покращення, 7 % (3 пацієнти) — лікування без ефекту.

Таким чином, під впливом даларгіну спостерігається позитивна клінічна динаміка, відбувається перебудова в ендокринній та вегетативній системах. Виразні зміни показників є системними. В їхній основі лежить послаблення активності механізму стресу і помітне покращення активності антистресової системи.

У хворих на псоріаз спостерігаються зміни імунного статусу, які проявляються порушенням взаємодії імункомпетентних клітин — пригніченням Т- і В-ланок імунітету, збільшенням кількості циркуляційних імунних комплексів (ЦІК), активізацією гуморальної ланки імунітету. Дисбаланс між регуляторними та ефекторними клітинами призводить до неадекватної відповіді імунітету при псоріазі і це є центральною ланкою патогенезу хвороби. Т-регуляторні клітини є субпопуляцією Т-лімфоцитів і виконують важливу роль у підтриманні імунної толерантності в організмі. Вони контролюють силу і тривалість імунної відповіді шляхом пригнічення активності Т-хелперів і Т-цитотоксичних

клітин [10]. Запальний процес у псоріатичній бляшці підтримується за рахунок Т-клітинних імунних механізмів. Активация Т-лімфоцитів в ураженій шкірі супроводжується продукцією протизапальних цитокінів і факторів росту, які призводять до проліферації кератиноцитів і порушення їхнього диференціювання [9].

Дослідження імунного статусу у хворих продемонструвало формування надмірної кількості у крові ЦІК, які є природним компонентом складних імунопатологічних процесів. Визначалося вірогідне збільшення концентрації IgG, що було особливо вираженим у прогресуючій стадії псоріазу. Від цих антитіл передусім залежить утворення ЦІК при псоріазі. Зниження рівня IgG у сироватці крові у хворих після курсу комплексної терапії даларгіном і амізоном, на нашу думку, пов'язане зі зменшенням їх секреції внаслідок зменшення гостроти патологічного процесу.

Збільшення у крові Т-супресорів після проведення базового лікування є незначним і може бути пов'язане з відсутністю у хворих механізмів пригнічення автоімунних реакцій. Ця думка підтверджується зменшенням ЦІК і підвищенням

рівня IgG у крові хворих після лікування засобами базової терапії.

Під час аналізу імунологічних показників хворих па псоріаз встановлено асоціацію між змінами показників CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, IgA, IgM у динаміці лікування у пацієнтів усіх груп. Коливання цих показників відбувалося в одному напрямку незалежно від терапії (табл. 2). На нашу думку, це закономірно, оскільки поряд із нормалізацією імунологічних показників у хворих, які отримували терапію даларгіном і амізоном та базову терапію, було виявлено поліпшення різною мірою процесу одужання.

## Висновки

У хворих на псоріаз спостерігається зниження рівня адаптивних гормонів (кортизолу та соматотропного гормону), що свідчить про послаблення та дисоціацію механізмів неспецифічного адаптаційного синдрому. Патогенетична терапія сприяє зростанню концентрації кортизолу та соматотропного гормону, що одночасно з покращенням загального стану хворих нормалізувало роботу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також поліпшенню показників імунітету.

## Список літератури

1. Дашук А.М. Кожные болезни. Монография.— Х.: С.А.М., 2012.— 204 с.
2. Дерматовенерология / За ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдона, В.И. Степаненка. Днепропетровск— К.: СВИДЛЕР А.Л., 2008.— Р. 470—600.
3. Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, Ч. П.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— С. 212—233.
4. Полканов В.С. Состояние эндогенной опиатной системы при псориазе // Вестн. дерматол. и венерол.— 1992.— № 1.— С. 26—28.
5. Силина Л.В. Изменения содержания адаптивных гормонов и опиоидных пептидов под влиянием даларгина у больных псориазом // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 2003.— № 1.— С. 41—44.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология.— 1999.— № 1.— С. 14—17.
7. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet.— 2007.— Vol. 370.— P. 263—271.
8. Lowes M.A. Pathogenesis and therapy of psoriasis // Nature.— 2007.— Vol. 445, № 22.— P. 866—872.
9. Nestle F.O. Psoriasis. Curr Dir Autuimmun.— 2008.— Vol. 10.— P. 65—75.
10. Tang Q., Bluestone J.A. The Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation // Nat. Immunol.— 2008.— Vol. 9 (3)— P. 239—244.

Е.И. Добржанская

Харьковский национальный медицинский университет

## Нарушение механизмов нейроэндокринной регуляции и системы иммунной защиты у больных псориазом

**Цель работы** — изучение состояния нарушений механизма регуляции нейроэндокринной системы и системы неспецифической иммунной защиты у больных псориазом и коррекция выявленных изменений с помощью патогенетической терапии.

**Материалы и методы.** Изучены изменения концентрации адаптивных гормонов (кортизола и соматотропного гормона) и состояние иммунного статуса у 120 больных псориазом в динамике комплексного лечения, в который включены назначения даларгина и амизона. Проведен анализ эффективности лечения.

**Результаты и обсуждение.** Рост уровня кортизола и соматотропного гормона в исследуемых группах косвенно свидетельствует об усилении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а использование даларгина способствует сохранению активности энкефалинергетической системы. При анализе иммунологических показателей больных па псориаз установлена ассоциация между изменениями показателей CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, IgA, IgM в динамике лечения у пациентов всех групп. Это закономерно, поскольку наряду с нормализацией

иммунологических показателей у больных, получавших даларгин и амизон и базовую терапию, выявлено разной степени улучшение процесса выздоровления.

**Выводы.** У больных псориазом наблюдается снижение уровня адаптивных гормонов (кортизола и соматотропного гормона), что свидетельствует об ослаблении и диссоциации механизмов неспецифического адаптационного синдрома. Патогенетическая терапия способствует росту концентрации кортизола и соматотропного гормона, что наряду с улучшением общего состояния больных псориазом нормализовало работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также улучшению показателей иммунитета.

**Ключевые слова:** псориаз, соматотропный гормон, кортизон, иммунная система.

Ye.I. Dobrzhanska

*Kharkiv National Medical University*

## Changes of mechanisms of the neuroendocrinal system and system of immune defense in patients with psoriasis

**Purpose** – examining the status of violations of the mechanism of regulation of the neuroendocrine system and the non-specific immune defenses in patients with psoriasis and correcting the detected changes by the pathogenetic therapy.

**Materials and methods.** We studied the changes in the concentration of adaptive hormones (cortisol and somatotrophic hormone) and the immune status of 120 patients with psoriasis in the dynamics of complex treatment which included administration of dalargin and amison. The efficiency of this treatment was also evaluated.

**Results and discussion.** The increase in cortisol and somatotrophic hormone levels in experimental groups indirectly indicates the increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the use of dalargin promotes conservation of enkefalinergic system activities. Association between changes in indicators of CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, IgA, IgM in the dynamics of treatment was established for patients of all groups during the analysis of immunological parameters of patients with psoriasis. It is natural, because along with the normalization of immunological parameters in patients treated with dalargin and amison, improvement of varying degrees was found in healing process.

**Conclusions.** A decrease in the levels of adaptive hormones (cortisol and somatotrophic hormone) is observed in patients with psoriasis, which indicates the weakening and dissociation of mechanisms of nonspecific adaptativ syndrome. Pathogenetic therapy helps to increase the concentrations of cortisol and somatotrophic hormone, which, along with the improvement of the general condition of patients with psoriasis, normalized the work of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, as also improved the immunity indexes.

**Key words:** psoriasis, somatotrophic hormone, cortisone, immune system.

---

### Дані про автора:

Добржанська Євгенія Ігорівна, асист. кафедри дерматології, венерології та СНІДу Харківського національного медичного університету  
61002, м. Харків, вул. Революції, 15. Тел. (057) 700-41-33  
E-mail: kafedraderma@i.ua

О.Д. Александрук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

# Вплив стандартного лікування на бактеріальне заселення шкіри хворих на atopічний дерматит, хронічну істинну екзему та обмежений нейродерміт

**Мета роботи** — вивчити вплив на автомікрофлору шкіри хворих на atopічний дерматит, хронічну істинну екзему та обмежений нейродерміт стандартного комплексного лікування.

**Матеріали та методи.** Поверхневу автомікрофлору шкіри вивчено у 67 хворих на atopічний дерматит, 62 хворих на хронічну істинну екзему та 56 хворих на обмежений нейродерміт протягом стаціонарного та амбулаторного етапів лікування.

**Результати та обговорення.** У 75 % хворих на atopічний дерматит, 70 % хворих на хронічну істинну екзему та 59 % хворих на обмежений нейродерміт визначається звичайна за якісним складом, проте підвищена за щільністю колонізація шкіри неуразжених ділянок. Лікування стаціонарної та амбулаторної фази на неї суттєво не впливає. В наблiжених до висипань ділянках підвищена колонізація шкіри з високим вмістом стафілококів та нетипової для цих зон грамнегативної паличкової та стрептококової флори визначається в більшості обстежених хворих. Стандартне лікування вирівнює показники бактеріального заселення різних ділянок шкіри у хворих на хронічну екзему та обмежений нейродерміт під час завершення стаціонарного етапу, у хворих на atopічний дерматит — протягом амбулаторного лікування.

**Висновки.** Стандартне системне лікування хворих істотно не впливає на стан поверхневої автомікрофлори шкіри. Зміна мікрофлори в зонах висипань пов'язана як із дією місцевих лікувальних засобів, так і з погіршенням умов для бактеріальної колонізації шкіри.

## Ключові слова

Атопічний дерматит, істинна екзема, обмежений нейродерміт, автомікрофлора шкіри, стандартне комплексне лікування.

Алергійна патологія шкіри, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку уражує до 1 млн людей [9]. Хронічні алергійні дерматози, зокрема atopічний дерматит, екзема та обмежений нейродерміт, за різними підрахунками, становлять 10–40 % усіх випадків шкірних хвороб [6]. Типовими тригерними чинниками розвитку загострень алергодерматозів розглядають низку екзогенних факторів, серед яких важливу роль відіграють бактеріальні антигени та суперантигени [7, 8]. На сьогодні їх вплив найкраще вивчено щодо atopічного дерматиту як типової хронічної алергійної патології зі складним патогенезом. Дія тригерів у цьому випадку реалізується на тлі характерної для дер-

матозу зміни проникливості епідермісу, збільшеної трансепідермальної втрати води та порушеної протимікробного епідермального бар'єра [3].

Стандартне лікування загострень хронічних алергодерматозів, що не ускладнилися розвитком вторинної піодермії, не передбачає використання системних протибактеріальних препаратів як на стаціонарному, так і амбулаторному етапі. Однак використання різних за механізмом дії системних та місцевих лікарських засобів може опосередковано впливати на стан бактеріального заселення шкіри таких пацієнтів.

Мета роботи — вивчити вплив типового комплексного лікування на стан бактеріального заселення шкіри у хворих на atopічний дерматит

(АД), хронічну істинну екзему (ХІЕ) та обмежений нейродерміт (ОН).

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 67 хворих (47 чоловіків та 20 жінок) на АД віком 18–48 років, 62 хворих на ХІЕ (28 чоловіків та 34 жінки) віком 22–48 років та 56 хворих на ОН (43 чоловіки та 13 жінок) віком 21–58 років. До груп дослідження не включали пацієнтів із наявними на час спостереження ознаками вторинної гнійничкової інфекції шкіри.

Діагноз АД встановлено згідно зі стандартами діагностики і терапії атопічного дерматиту [2, 6] за модифікованими клініко-лабораторними критеріями Ханніфіна та Райке. Враховуючи вікові особливості перебігу АД, спостерігалось домінування виявів ліхеноїдної (30 %) та еритематозно-сквамозної з ліхеніфікацією (57 %) форм із поодинокими випадками еритематозно-сквамозної (4), везикуло-крустозної (3) та прurigоподібної (2) форм АД. У 28 пацієнтів (42 %) спостерігався тяжкий перебіг АД, в 31 (46 %) – середньої тяжкості, у 8 (12 %) – легкий.

У 19 % пацієнтів групи ХІЕ перебіг дерматозу оцінено як легкий, в 74 % – як середньої тяжкості, в 6 % – як тяжкий. Дизгідротичну форму цього дерматозу виявлено в 31 хворого (50 %), інтертригінозну – у 16 (26 %), суху монетопоподібну – у 9 (15 %), псоріазоформний варіант перебігу – у 6 (10 %).

У хворих на ОН у 38 % випадків вогнище ураження локалізувалось на згинальній поверхні ліктювих суглобів, у 30 % – на задній поверхні шиї, в 21 % – на згинальній поверхні колінних суглобів, у 5 і 7 % випадків – в аногенітальній ділянці та на внутрішній поверхні стегна відповідно. Легкий перебіг хвороби спостерігався у 18 % осіб, середньої тяжкості – у 80 %, тяжкий – у 1 хворого.

Лікувальну програму призначено відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312. Терапію проведено з використанням гіпосенсибілізуювальних засобів, H<sub>1</sub>-гістаміноблокаторів, препаратів седативної дії, ферментних препаратів при порушеннях ферментативної функції підшлункової залози, еубіотиків, адаптогенів, топічних кортикостероїдів та протизапальних засобів нестероїдної природи різних груп, емолієнтів.

Стан поверхневої автомікрофлори шкіри (ПАМШ) вивчали за методикою вогнищевих відбитків Н.П. Клемпарської (1978) у власній модифікації [1]. Дослідження проводили на видимо неушкодженій шкірі живота та зоні, що

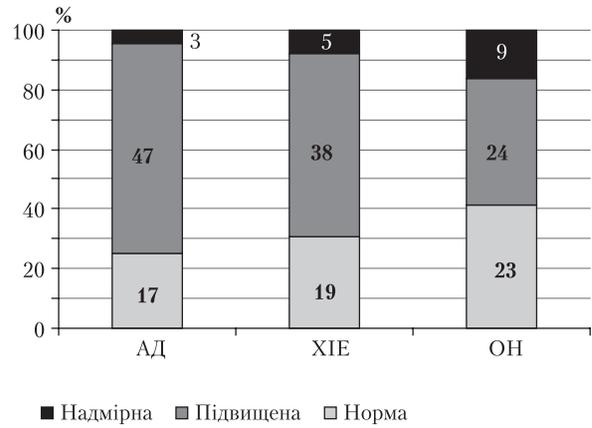


Рис. 1. Співвідношення випадків нормальної, підвищеної та надмірної щільності ПАМШ у хворих на АД, ХІЕ та ОН на початок стаціонарної фази лікування

безпосередньо прилягала до ділянки із типово розташованими висипаннями. Дослідження проводили на початку стаціонарної стадії лікування, по її завершенні та через місяць подальшого амбулаторного спостереження і лікування. Як контроль використовували результати обстеження 25 практично здорових осіб.

### Результати та обговорення

Отримані дані щодо щільності бактеріального заселення поверхневих шарів шкіри хворих різних груп мали багато спільних ознак. Так, в усіх групах дослідження на початок стаціонарної фази лікування лише в невеликій кількості пацієнтів виявлено нормальну щільність ПАМШ зовні неушкоджених ділянок (рис. 1). Цілком закономірно найнижчим цей показник виявився у хворих на АД із притаманним їм зниженим антимікробним захистом шкіри [3, 4]. Під час подальших спостережень у цих хворих на час виписки зі стаціонару та через 1 місяць амбулаторного спостереження не виявлено будь-яких достовірних змін, що могли бути спричинені системним лікуванням або зміною гігієни шкіри внаслідок повернення до домашніх умов перебування.

З урахуванням значення мікробного чинника в ініціації загострень хронічних алергодерматозів цілком закономірним виявився результат дослідження щільності ПАМШ в зонах, що безпосередньо прилягали до основних запальних вогнищ висипань (рис. 2). Лише у 6 хворих на АД (9 %), 5 пацієнтів з ХІЕ (8 %) та 14 хворих на ОН (25 %) цей показник був нормальним. Комплексне лікування стаціонарного етапу достовірно збільшило кількість таких пацієнтів серед хворих на ОН та ХІЕ ( $p < 0,05$ ) і лише означило

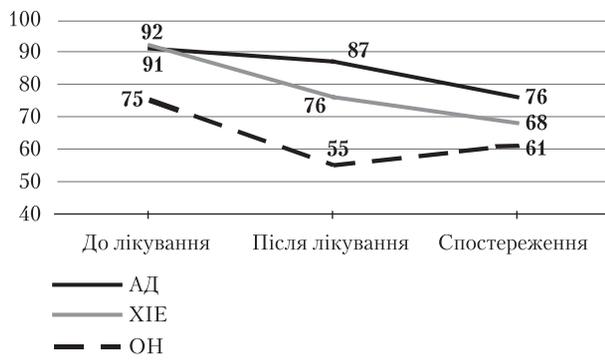


Рис. 2. Відсоток пацієнтів групи АД, ХІЕ та ОН з підвищеною або надмірною щільністю ПАМШ на етапах спостереження

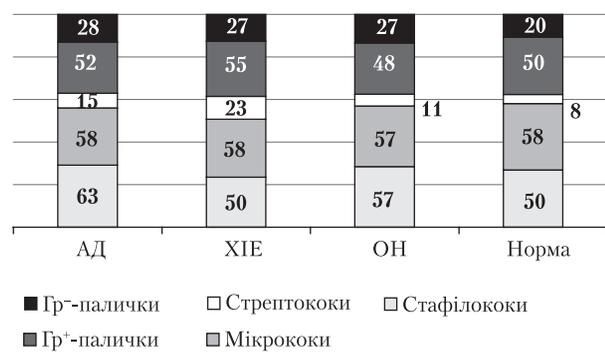


Рис. 3. Відсоток випадків висівання різних бактерій ПАМШ у хворих на АД, ХІЕ та ОН з віддалених від висипань ділянок перед початком лікування порівняно з показниками здорових осіб

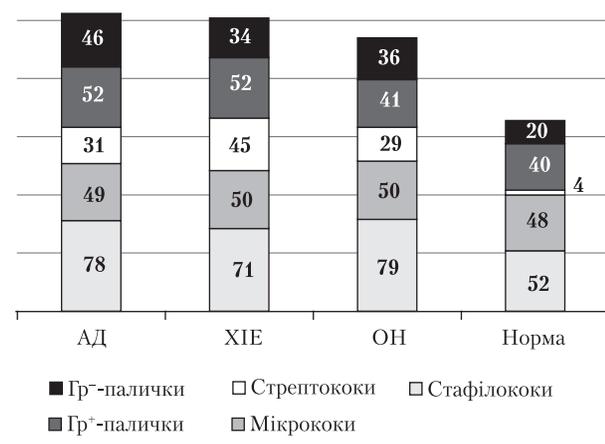


Рис. 4. Відсоток випадків висівання різних бактерій ПАМШ у хворих на АД, ХІЕ та ОН з наближених до висипань ділянок перед початком лікування порівняно з показниками здорових осіб

подібну тенденцію для хворих на АД. Слід зазначити, що стаціонарне лікування хворих на АД теж вплинуло на ПАМШ біля вогнищ зі

зменшенням ( $p < 0,05$ ) випадків надмірної її щільності (з 25 до 6 %).

Подальше амбулаторне лікування і спостереження виявило тенденцію, спільну для хворих на АД та ХІЕ. Щоденне використання емолієнтів супроводжувалося в додатковій частини пацієнтів цих груп нормалізацією кількісного складу ПАМШ (11 та 8 хворих відповідно) ( $p < 0,05$ ), що практично вирівняло частоту звичайної щільності ПАМШ на віддаленій від висипань та наближеній до них зонах (27 і 24 % та 39 і 32 % відповідно). У хворих на ОН після виписки зі стаціонару процес набув зворотного характеру — в 3 випадках, в яких уже було досягнуто нормальних показників ПАМШ біля вогнищ, щільність бактеріального заселення знову почала зростати. Цей факт можна пояснити стійкістю свербежу шкіри при цьому дерматозі і, як наслідок, більшою ймовірністю повторної травматизації шкіри в ранні терміни після проведеного лікування.

Показники якісного складу ПАМШ у хворих на АД, ХІЕ та ОН у віддалених від висипань зонах достовірно не відрізнялися від показників здорових осіб ні перед початком лікування, ні під його впливом протягом усього періоду спостереження (рис. 3).

Інша картина спостерігалася в наближених до вогнища висипань ділянках (рис. 4). Під час госпіталізації у пацієнтів усіх груп у цій зоні достовірно частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб, ідентифікувалися стрептококи, а у хворих на АД та ОН — грамнегативна паличкова флора. Оскільки стрептококи вважають транзитною мікрофлорою шкіри, а грамнегативні палички колонізують переважно зони складок шкіри, поява цих мікроорганізмів у дослідженій зоні найімовірніше пов'язана з тривалим розчухуванням цієї ділянки. У хворих на АД та ХІЕ також частіше, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ), у зоні біля висипань визначалися стафілококи. Це може свідчити як про більшу вираженість зниженої протимікробної резистентності, так і про можливу участь цих мікроорганізмів в ініціації загострення.

Слід зазначити, що, як і кількісні показники, якісні зміни ПАМШ хворих на АД під впливом лікування набули достовірного характеру лише після місячного амбулаторного спостереження, коли їх значення наблизилися до таких на віддалених зонах шкіри. На момент завершення стаціонарного лікування в більшості хворих у зоні висипань залишалася підвищеною колонізація шкіри стафілококами, стрептококами та грамнегативною паличковою флорою.

У хворих на ХІЕ завершення стаціонарного етапу лікування супроводжувалося повноцінним вирівнюванням якісного складу ПАМШ різних

ділянок шкіри за рахунок зменшення ( $p < 0,05$ ) частоти висівання стафілококів та стрептококів. Під час подальшого амбулаторного спостереження виявлено нові епізоди колонізації шкіри стрептококами в зоні висипань. Це можна пояснити активним поверненням пацієнтів до трудової діяльності одразу після виписки зі стаціонару, адже у 85 % хворих вогнища екзематозних висипань локалізувалися на верхніх кінцівках.

Подібно до пацієнтів з ХІЕ стаціонарне лікування хворих на ОН також вирівнювало якісний склад ПАМШ різних зон. Достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження частоти висівання стрептококів та грамнегативних паличок зберігалось протягом амбулаторного періоду спостереження.

Оскільки пацієнтам, як правило, не призначали місцевих засобів антибактеріальної дії, зміна мікрофлори в зонах висипань, імовірно, була пов'язана з погіршенням умов для нової бактеріальної колонізації шкіри: механічне усунення бактерій під час оброблення шкіри лікарськими засобами, усунення травматизації шкіри після розчухування, відновлення захисних структур епідермісу тощо.

## Висновки

1. Спільною ознакою у хворих на АД, ХІЕ та ОН можна вважати схильність до збільшення щільності колонізації шкіри бактеріями, що властиві для нормального мікробного пейзажу. Найвищий відсоток таких пацієнтів визначається при АД, найнижчий — при ОН.

2. Загострення цих дерматозів супроводжуються локальним посиленням колонізації шкіри певними мікроорганізмами: стрептококами, стафілококами та грамнегативною паличковою флорою. Стрептококи, що є своєрідним маркером «забруднення» шкіри внаслідок розчухування, колонізують шкіру пацієнтів при всіх згаданих алергодерматозах, а стафілококи, які свідчать про зниження протимікробної резистентності шкіри, — шкіру хворих на АД та ХІЕ. Грамнегативна паличкова флора колонізує шкіру при АД та ОН у зв'язку з частою локалізацією вогнищ висипань у складках.

3. Системне лікування АД, ХІЕ та ОН з використанням гіпосенсибілізуювальних засобів,  $H_1$ -гістаміноблокаторів, препаратів седативної дії, ферментних препаратів, еубіотиків, адаптогенів істотно не впливає на якісний та кількісний склад ПАМШ.

4. Використання топічних засобів стероїдної і нестероїдної протизапальної дії, емолієнтів у комплексному лікуванні хворих на АД, ХІЕ та ОН сприяє вирівнюванню щільності та якісного складу ПАМШ різних зон шкіри в частини хворих. При ХІЕ та ОН цей результат спостерігається під час завершення стаціонарного етапу терапії, при АД — лише після подальшого амбулаторного лікування з використанням емолієнтів. Зміна мікрофлори в зонах висипань, імовірно, пов'язана з погіршенням умов для бактеріальної колонізації шкіри.

## Список літератури

1. Александрук О.Д. Комплексне лікування мікробної екзemi із використанням спіруліни та мікрохвильової резонансної терапії: Автореф. дис. ...к. м. н.: 14.01.20 / О.Д. Александрук.— К., 1999.— 171 с.
2. Бережний В.В., Білозоров О.П. та ін. Діагностика та терапія атопічного дерматиту (стандарти діагностики та терапії).— К., 2002.— 30 с.
3. Данбі С., Васілопулус Й., Хедграфт Д. та ін. Нарушение эпидермального барьера при атопическом дерматите // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 28—41.
4. Дерматовенерология / За ред. В.П. Федотова, Ф.Д. Дюдюна, В.І. Степаненка.— Дніпропетровськ: «Свидлер А.Л.», Київ, 2008.— 599 с.
5. Калюжна Л.Д., Ошивалова О.О., Бойчук А.М., Резнікова А.А. Погляд на лікування алергодерматозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 56—60.
6. Мавров І.І. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології.— К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007.— 344 с.
7. Aberg K.M., Man M.Q., Gallo R.L. et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers // J. In. Dermatol.— 2008.— Vol. 128.— P. 917—925.
8. Elias P.M. The skin barrier as an innate immune element // Sem. Immunopath.— 2007.— Vol. 29.— P. 3—14.
9. European Allergy White Paper / Allergic diseases as a public health problem in Europe / The UCD institute of Allergy, 1997.— 118 p.

А.Д. Александрук

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

## Влияние стандартного лечения на бактериальное заселение кожи больных атопическим дерматитом, хронической истинной экземой и ограниченным нейродермитом

**Цель работы** — изучить влияние на аутомикрофлору кожи больных атопическим дерматитом, хронической истинной экземой и ограниченным нейродермитом стандартного комплексного лечения.

**Материалы и методы.** Поверхностная аутомикрофлора кожи изучена у 67 больных атопическим дерматитом, 62 больных хронической истинной экземой и 56 больных ограниченным нейродермитом на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

**Результаты и обсуждение.** У 75 % больных атопическим дерматитом, 70 % больных хронической истинной экземой и 59 % больных ограниченным нейродермитом определяется нормальная по качественному составу, но повышенная количественно колонизация кожи неповрежденных участков. Лечение стационарной и амбулаторной фазы существенно на нее не влияет. В приближенных к высыпаниям участках большая колонизация кожи с повышенным содержанием стафилококков и нехарактерной для этих зон грамотрицательной палочковой и стрептококковой флоры наблюдается у большинства обследованных больных. Стандартное лечение выравнивает показатели бактериального заселения разных участков кожи у больных хронической экземой и ограниченным нейродермитом при завершении стационарного этапа, у больных атопическим дерматитом — в течение амбулаторной фазы лечения.

**Выводы.** Стандартное системное лечение больных существенно не влияет на состояние поверхностной аутомикрофлоры кожи. Изменение микрофлоры в зонах высыпаний связана как с действием местных лекарственных средств, так и с ухудшением условий для бактериальной колонизации кожи.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, истинная экзема, ограниченный нейродермит, аутомикрофлора кожи, стандартное комплексное лечение.

O.D. Aleksandrak

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

## Effect of standard treatment on skin colonization by bacteria in patients with atopic dermatitis, chronic true eczema and lichen simplex chronicus

**Objective** — to determine the influence of standard complex treatment on skin microflora of patients with atopic dermatitis, chronic true eczema and lichen simplex chronicus.

**Materials and methods.** Superficial skin microflora was examined in 67 patients with atopic dermatitis, 62 patients with chronic true eczema and 56 patients with lichen simplex chronicus during in-patient and out-patient treatment.

**Results and discussion.** 75 % of patients with atopic dermatitis, 70 % — with chronic true eczema and 59 % — with lichen simplex chronicus have unaffected skin colonized with usual spectrum of bacteria in an increased quantity. In patient and out-patients treatment does not influence substantially the microflora there. Skin neighboring to lesions is colonized with increased number of staphylococci and atypical for such regions Gram-negative rodlike bacteria and streptococci in majority of the patients. Standard treatment produces smoothing of bacterial colonization of neighboring and remote to lesion skin regions at the end of in-patient treatment for chronic true eczema and lichen simplex chronicus patients; and during out-patient treatment for atopic dermatitis patients.

**Conclusions.** Standard systemic treatment does not influence substantially superficial skin microflora. Changes in skin microflora in sites of lesions are caused by both topical treatment and worsening of conditions for skin colonization by bacteria.

**Key words:** atopic dermatitis, true eczema, lichen simplex chronicus, skin automicroflora, standard combined treatment.

### Дані про автора:

Александрук Олександр Дмитрович, к. мед. н., доцент кафедри дерматовенерології Івано-Франківського національного медичного університету  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. E-mail: ustigus@ukr.net

Т.І. Рудник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

# Комбінована терапія хворих на кропив'янку

**Мета роботи** — визначення функціонального стану щитоподібної залози у хворих на кропив'янку і його впливу на перебіг патологічного процесу.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 127 пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'янкою (49 чоловіків і 78 жінок) віком від 15 до 67 років. Групу контролю становили 20 здорових осіб. Тривалість захворювання коливалася від 5 місяців до 29 років. Легкий ступінь тяжкості перебігу дерматозу діагностовано у 43 (33,9 %) пацієнтів, середній — у 41 (32,2 %) і тяжкий — у 43 (33,9 %).

**Результати та обговорення.** Встановлено, що у хворих на кропив'янку відзначається залучення щитоподібної залози в автоімунні процеси, що підтверджується зростанням рівнів автоантитіл до титру пероксидази і тиреоглобуліну. Крім того, у цих пацієнтів реєструється збільшення в сироватці крові вмісту тироксину і тиреоглобуліну, яке поєднується з пригніченням рівня трийодтироніну. Отримані дані послужили передумовою для розробки комбінованої терапії.

**Висновки.** Визначено, що у хворих на кропив'янку спостерігається дисфункціональний стан щитоподібної залози, який полягає у зростанні в сироватці крові вмісту тироксину і тиреоглобуліну та пригніченні рівня трийодтироніну. Як методи його корекції доцільно використовувати бальнео-, гало- і вузкоспектральну фототерапію.

## Ключові слова

Кропив'янка, щитоподібна залоза, функціональний стан, лікування.

Значне поширення, нез'ясованість етіологічних чинників і патогенетичних механізмів, виразність суб'єктивних відчуттів та варіабельність клінічних виявів патологічного процесу, недосконалість терапевтичних підходів зумовлюють актуальність подальшого вивчення кропив'янки [1, 3].

Широкий спектр патогенетичних ланок розвитку кропив'янки часто не дає змоги окреслити ті, що мають домінуючий вплив на клінічні прояви хвороби [4, 7]. Крім того, поза увагою лишаються інші чинники, зокрема стан залоз внутрішньої секреції, роль яких у перебігу цього дерматозу не з'ясовано [2].

Подальші дослідження, присвячені вивченню окремих ланок патогенезу кропив'янки та їх асоційованості з метою подальшого розроблення адекватної тактики терапевтичного підходу, є актуальними [5, 6, 8].

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих на кропив'янку з урахуванням результатів дослідження функціонального стану щитоподібної залози та автоімунних процесів шляхом застосування комбінованої терапії.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 127 хворих на хронічну ідіопатичну кропив'янку (49 чоловіків і 78 жінок) віком від 15 до 67 років. Тривалість захворювання становила від 5 місяців до 29 років. 95 (74, 8 %) пацієнтів не змогли вказати вірогідну причину розвитку патологічного процесу. 12 (9,5 %) осіб чинником ініціації дебюту дерматозу назвали вживання лікарських засобів і харчових продуктів, 8 (6,3 %) — нервово-психічне перенапруження, 5 (3,9 %) — контакт з хімічними речовинами, 4 (3,2 %) — перенесені бактеріальні та вірусні інфекції, 3 (2,3 %) — вплив фізичних факторів.

Усі хворі раніше отримували традиційну гіпосенсибілізуювальну терапію, але без бажаного ефекту.

Тривалість останньої клінічної ремісії у пацієнтів до залучення в дослідження найчастіше становила 3–6 і 7–12 місяців (42 (33,1 %) та 48 (37,8 %) пацієнтів відповідно).

Легкий ступінь тяжкості перебігу кропив'янки діагностовано у 43 (33,9 %), середній — у 41 (32,2 %), тяжкий — у 43 (33,9 %) хворих.

Таким чином, у дослідженні представлено різні ступені тяжкості перебігу кропив'янки. Обрана група хворих відповідає загальноприйнятим вимогам та меті дослідження. Розподіл пацієнтів за статтю, віком, клінічним перебігом патологічного процесу відповідає загальнопопуляційним особливостям кропив'янки.

Рівні тироксину, трийодтироніну, тиреоглобуліну та вмісту автоантитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну визначено у 127 хворих. До групи контролю увійшли 20 здорових осіб, порівнюваних за статтю та віком.

Уміст тироксину досліджено за допомогою тест-набору РІО-ТЗ-ІПР (Республіка Білорусь). Рівень тиреоглобуліну визначали за допомогою тест-набору РІО-ТГ<sup>125</sup> з використанням тиреоглобуліну, міченого йодом 125 (Республіка Білорусь). Дослідження проведено з використанням радіоімунного аналізатора «Гамма-12».

### Результати та обговорення

У хворих на кропив'янку реєструється дисфункціональний стан щитоподібної залози, що виявляється вірогідним зростанням вмісту тироксину — до  $(107,52 \pm 4,20)$  нмоль/л (у здорових осіб —  $(78,13 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) і тиреоглобуліну — до  $(29,73 \pm 2,51)$  нг/мл (у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), що асоціюється зі зменшенням рівня трийодтироніну — до  $(1,33 \pm 0,06)$  нмоль/л (у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Але ступені тяжкості перебігу дерматозу не вирізнялися статистично достовірними змінами показників порівняно із середніми значеннями всіх пацієнтів.

Привертало також увагу те, вміст тироксину, тиреоглобуліну та трийодтироніну не залежав від тривалості перебігу патологічного процесу. Дещо іншу картину демонстрував аналіз впливу тривалості останньої клінічної ремісії на рівні цих сполук. Так, у випадках без ремісій і їх тривалості до 3 місяців вміст тироксину вірогідно зростає порівняно із середніми значеннями показника всіх пацієнтів — до  $(114,75 \pm 1,32)$  та  $(113,98 \pm 1,45)$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівні трийодтироніну в цих групах хворих зменшувалися до  $(1,15 \pm 0,03)$  та  $(1,20 \pm 0,04)$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Вміст тиреоглобуліну вірогідно зростає лише у випадках без ремісій — до  $(35,49 \pm 1,65)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

За результатами дослідження ролі щитоподібної залози в розвитку автоімунних процесів при кропив'янці констатовано вірогідне зростання рівнів автоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну — до  $(27,18 \pm 2,23)$  МО/мл (у здорових осіб —  $(14,47 \pm 0,55)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ) та  $(159,70 \pm 8,05)$  МО/мл (у здорових осіб —

$(76,12 \pm 3,42)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ) відповідно. Крім того, встановлено істотну залежність вмісту цих сполук від клінічних виявів патологічного процесу. Зокрема, якщо при легкому ступені тяжкості перебігу дерматозу рівні автоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну були вірогідно зменшеними порівняно із середніми показниками всіх хворих —  $(20,35 \pm 1,14)$  та  $(126,94 \pm 4,83)$  МО/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно, то при середньому ступені тяжкості перебігу вони лишалися у їх межах і становили  $(26,73 \pm 1,28)$  та  $(149,08 \pm 6,12)$  МО/мл ( $p > 0,05$ ) відповідно. Тяжкий ступінь важкості перебігу кропив'янки характеризувався вірогідно підвищеним вмістом автоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну порівняно із середнім показником усіх пацієнтів — до  $(34,13 \pm 1,35)$  та  $(197,65 \pm 7,94)$  МО/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Залежність рівнів зазначених сполук від тривалості перебігу патологічного процесу не простежувалася. Однак спостерігалася певна залежність від тривалості останньої клінічної ремісії. Так, у випадках без ремісії і її тривалості до 3 міс вміст автоантитіл до тиреопероксидази вірогідно перевищував середні значення показника всіх хворих —  $(35,04 \pm 1,19)$  та  $(33,74 \pm 0,89)$  МО/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно. Рівень автоантитіл до тиреоглобуліну вірогідно зростає порівняно із середніми значеннями показника всіх пацієнтів лише у випадках без ремісій — до  $(174,38 \pm 5,67)$  МО/мл ( $p < 0,05$ ).

За результатами дослідження взаємозв'язку функціонального стану щитоподібної залози та автоімунної ланки розвитку кропив'янки встановлено найбільшу асоційованість рівнів тироксину і тиреоглобуліну та вмістом автоантитіл до тиреопероксидази, що характеризується відповідно  $r = +0,62$  і  $r = +0,60$ .

Для коригування функціонального стану щитоподібної залози, автоімунних розладів та клінічних виявів кропив'янки було використано комбінацію вузькоспектральної фототерапії, бальнеотерапії та камери мікроклімату, що мають різноспрямований вплив на перебіг патологічного процесу. З метою оцінення ефективності лікування хворих було розподілено на чотири групи (3 порівняльні та 1 основну).

До I групи увійшли 32 пацієнти: 10 — з легким ступенем тяжкості перебігу кропив'янки, 11 — із середнім і 11 — з тяжким. II групу становив 31 хворий: 10, 10 і 11 відповідно. III групу (31 особа) утворили 11 хворих з легким ступенем тяжкості перебігу дерматозу, 10 — із середнім і 10 — з тяжким. До IV групи увійшли 33 пацієнти — 12, 10 і 11 відповідно.

Хворим I групи було призначено лише стандартизоване лікування згідно з інструктивно-

методичними рекомендаціями: антигістамінні засоби (хіфенадин, лоратидин, цетиризин, левоцетиризин), гіпосенсибілізувальні препарати (кальцію глюконат, натрію тіосульфат), енте-росорбенти (метилкремніевої кислоти гідрогель, «Мультисорб»). В окремих випадках тяжкого, резистентного до наведених засобів перебігу патологічного процесу рекомендовано системні глюкокортикостероїди (преднізолон, дексаметазон). Тривалість лікування становила 2–4 тиж.

У хворих I групи порівняння не простежувалася вірогідна корекція функціонального стану щитоподібної залози. Вміст аутоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну статистично достовірно пригнічувався незалежно від ступеня тяжкості перебігу кропив'янки, але залишався поза межею фізіологічних значень.

Клінічну ефективність терапії оцінювали за результатами спостереження хворих протягом 1,5 року. Критеріями клінічної ефективності вважали тривалість клінічної ремісії та виразність рецидивів. Якщо тривалість ремісії не перевищувала 6 міс, результати лікування оцінювали як «без ефекту». Якщо вона становила від 6 до 12 міс, такий стан інтерпретували як «нестійка клінічна ремісія», а понад 12 міс – «стійка клінічна ремісія».

Слід зазначити, що стійкої клінічної ремісії не досягнуто в жодному випадку спостереження за хворими цієї групи. Не було ефекту в 6 пацієнтів з легким ступенем тяжкості перебігу дерматозу, у 8 – із середнім і у 9 – з тяжким. Нестійку клінічну ремісію констатовано у 4, 3 і 2 осіб відповідно. Виразність рецидивів суттєво не змінювалася.

Отже, стандартизована терапія пацієнтів з кропив'яркою не володіє відчутною ефективністю стосовно функціонального стану щитоподібної залози, аутоімунних розладів і клінічного перебігу дерматозу.

Хворим II групи порівняння було призначено вузькоспектральну фототерапію (1 раз на тиж 6–8 сеансів) після отримання стандартизованого лікування за відсутності клінічних виявів патологічного процесу. Доведено, що у цих пацієнтів функціональний стан щитоподібної залози вірогідно покращувався лише при легкому ступені тяжкості перебігу кропив'янки. Але якщо вміст трийодтироніну та тиреоглобуліну входив до діапазону контрольних відхилень і становив відповідно  $(1,49 \pm 0,02)$  нмоль/л (до лікування –  $(1,38 \pm 0,07)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) та  $(21,74 \pm 0,91)$  нг/мл (до лікування –  $(25,42 \pm 1,73)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ), то рівень тироксину

залишався поза його межами –  $(91,25 \pm 3,73)$  нмоль/л (до лікування –  $(103,04 \pm 2,80)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(78,43 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Більш виразним виявився пригнічувальний вплив вузько спектральної фототерапії на аутоімунні процеси. Зокрема, як при легкому ступені тяжкості перебігу дерматозу рівні аутоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну зменшувалися до фізіологічних значень – відповідно до  $(15,32 \pm 0,63)$  МО/мл (до лікування –  $(20,35 \pm 1,14)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(14,47 \pm 0,55)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ) і до  $(79,80 \pm 2,61)$  МО/мл (до лікування –  $(126,96 \pm 4,83)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(76,12 \pm 3,42)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ), так і при середньому ступені тяжкості перебігу дерматозу – відповідно до  $(16,01 \pm 2,13)$  МО/мл (до лікування –  $(26,73 \pm 1,28)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(14,47 \pm 0,55)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ) та до  $(81,37 \pm 5,92)$  МО/мл (до лікування –  $(143,08 \pm 6,12)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(76,12 \pm 3,42)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ). При тяжкому ступені важкості значення показників, незважаючи на вірогідне пригнічення, лишалися поза межами контрольних коливань і становили відповідно  $(23,54 \pm 1,89)$  МО/мл (до лікування –  $(34,13 \pm 1,35)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(14,47 \pm 0,55)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ) та  $(118,14 \pm 6,18)$  МО/мл (до лікування –  $(197,65 \pm 7,94)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб –  $(76,12 \pm 3,42)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ).

Аналіз клінічної ефективності призначення вузькоспектральної фототерапії засвідчив стійку клінічну ремісію в 1 пацієнта з легким ступенем тяжкості перебігу дерматозу. Нестійкої клінічної ремісії досягнуто в 6 хворих з легким ступенем, у 4 – із середнім та у 2 – з тяжким. Не встановлено ефекту в 3, 6 та 9 осіб відповідно. Крім того, слід зазначити, що виразність рецидивів у пацієнтів II групи істотно пригнічувалися за рахунок зменшення кількості пухирів (на 4–35 елементів) і їхніх розмірів (не перевищували 3–5 см).

Отже, призначення вузькоспектральної фототерапії після використання стандартизованих засобів несуттєво підвищує ефективність лікування хворих на кропив'янку.

Пацієнтам III групи порівняння було призначено бальнео- та галотерапію після застосування стандартизованого лікування за відсутності клінічних виявів кропив'янки. Рекомендувалися маломінералізовані хлоридно-натрієві ванни 1 раз на 7 днів. Камеру штучного мікроклімату призначали також 1 раз на тиж. Терапевтичний курс становив 1,5–2 міс. Встановлено, що у цих хворих відбувається істотна корекція функціонального стану щитоподібної залози. Так, при

легкому та середньому ступенях тяжкості перебігу дерматозу значення показників досягали фізіологічних значень. Зокрема, вміст тироксину становив відповідно  $(82,17 \pm 4,01)$  нмоль/л (до лікування —  $(103,04 \pm 2,80)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(78,43 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ) і  $(84,27 \pm 5,16)$  нмоль/л (до лікування —  $(106,23 \pm 3,94)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(78,43 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ), трийодтироніну —  $(1,53 \pm 0,03)$  нмоль/л (до лікування —  $(1,38 \pm 0,07)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ) та  $(1,48 \pm 0,06)$  нмоль/л (до лікування —  $(1,30 \pm 0,05)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ); тиреоглобуліну —  $(20,95 \pm 1,87)$  нг/мл (до лікування —  $(25,42 \pm 1,73)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ),  $(22,05 \pm 1,96)$  нг/мл (до лікування —  $(28,91 \pm 2,27)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ). Деяко інакше змінювалися показники при тяжкому ступені важкості перебігу кропив'янки. Так, якщо рівні тироксину та тиреоглобуліну, вірогідно зменшуючись, не входили до діапазону контрольних значень — відповідно до  $(93,19 \pm 2,97)$  нмоль/л (до лікування —  $(109,87 \pm 4,15)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(78,43 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) та до  $(25,13 \pm 1,50)$  нг/мл (до лікування —  $(31,06 \pm 2,42)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ), то вірогідне зростання вмісту трийодтироніну не спостерігалось —  $(1,41 \pm 0,03)$  нмоль/л (до лікування —  $(1,35 \pm 0,08)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ; у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Рівні автоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну в пацієнтів цієї групи вірогідно пригнічувалися незалежно від клінічного перебігу патологічного процесу та були в межах фізіологічних значень.

Аналіз клінічної ефективності застосування бальнео- та галотерапії показав досягнення стійкості клінічної ремісії у 9 хворих з легким ступенем тяжкості перебігу кропив'янки, у 5 — з середнім і у 3 — з тяжким. Нестійку клінічну ремісію констатовано відповідно у 2, 4 і 5 пацієнтів. Не було ефекту в 1 хворого із середнім ступенем тяжкості перебігу кропив'янки та у 2 — з тяжким. Однак істотне зменшення виразності рецидивів (кількості пухирів і їхніх розмірів) спостерігалось лише в пацієнтів з легким ступенем тяжкості перебігу дерматозу.

Таким чином, призначення бальнео- та галотерапії вагомо поліпшує ефективність лікування хворих на кропив'янку, особливо при легкому ступені тяжкості перебігу патологічного процесу.

Враховуючи результати санації пацієнтів трьох груп порівняння, особам основної групи

було призначено комбінацію вузькоспектральної фототерапії, бальнео- та галотерапії, після усунення клінічних виявів дерматозу стандартизованими засобами, протягом 3—4 місяців. Доведено, що у цих хворих відбувається вірогідне поліпшення функціонального стану щитоподібної залози. При легкому та середньому ступенях тяжкості перебігу кропив'янки цей показник досягав фізіологічних меж. Зокрема, вміст тироксину становив відповідно  $(83,22 \pm 5,31)$  нмоль/л (до лікування —  $(103,04 \pm 2,80)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(78,43 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ) та  $(80,75 \pm 4,90)$  нмоль/л (до лікування —  $(106,23 \pm 3,94)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(78,43 \pm 3,65)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ), трийодтироніну —  $(1,55 \pm 0,02)$  нмоль/л (до лікування —  $(1,38 \pm 0,07)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ) та  $(1,49 \pm 0,09)$  нмоль/л (до лікування —  $(1,30 \pm 0,05)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ), тиреоглобуліну —  $(19,13 \pm 1,32)$  нг/мл (до лікування —  $(25,42 \pm 1,73)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ) і  $(22,04 \pm 2,14)$  нг/мл (до лікування —  $(22,91 \pm 2,27)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p > 0,05$ ). При тяжкому ступені перебігу дерматозу, незважаючи на вірогідну корекцію, показники залишилися поза діапазоном контрольних значень. Так, рівень тироксину становив  $(95,19 \pm 3,08)$  нмоль/л (до лікування —  $(109,87 \pm 4,15)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(78,43 \pm 3,65)$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ) трийодтироніну —  $(1,45 \pm 0,01)$  нмоль/л (до лікування —  $(1,35 \pm 0,08)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(1,52 \pm 0,04)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ); тиреоглобуліну —  $(26,53 \pm 1,21)$  нг/мл (до лікування —  $(31,06 \pm 2,42)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(20,16 \pm 1,34)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Вміст автоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну в цих пацієнтів вірогідно пригнічувався та лишався в межах фізіологічних значень незалежно від клінічних виявів патологічного процесу.

Зокрема, при легкому ступені тяжкості перебігу кропив'янки цей показник становив відповідно  $(15,19 \pm 0,75)$  МО/мл (до лікування —  $(20,35 \pm 1,14)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(14,47 \pm 0,55)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ) та  $(78,61 \pm 4,22)$  МО/мл (до лікування —  $(126,96 \pm 4,83)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(76,12 \pm 3,42)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ); при середньому —  $(13,02 \pm 1,30)$  МО/мл (до лікування —  $(26,73 \pm 1,28)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(14,47 \pm 0,55)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ) та  $(80,35 \pm 5,19)$  МО/мл (до лікування —  $(149,08 \pm 6,12)$  МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб —  $(76,12 \pm 3,42)$  МО/мл;  $p > 0,05$ ); при тяжкому —  $(16,04 \pm 1,97)$  МО/мл (до лікування —

(34,13 ± 1,35) нг/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб — (14,47 ± 0,55) МО/мл;  $p > 0,05$ ) і 81,72 ± 6,15 МО/мл (до лікування — (197,65 ± 7,94) МО/мл;  $p < 0,05$ ; у здорових осіб — (76,12 ± 3,42) МО/мл;  $p > 0,05$ ).

Визначено більшу доцільність клінічної ефективності комбінованої терапії пацієнтів основної групи, ніж лікування хворих груп порівняння. Лише при легкому ступені тяжкості перебігу кропив'янки її результати були порівнюваними з ефективністю призначення тільки бальнео- та галометодів. Зокрема, комбінована терапія дала змогу досягти в цих пацієнтів стійкої клінічної ремісії у 10 хворих, а нестійкої — у 2, без випадків небажаного ефекту. Однак при середньому та тяжкому ступенях важкості перебігу дерматозу її ефективність переважала результати лікування осіб III групи порівняння. Так, завдяки комбінованій терапії досягнуто стійкої клінічної ремісії відповідно у 8 та 6 пацієнтів, а нестійкої — у 2 та 5 хворих, без реєстрації випадків відсутності ефекту. Слід також зазначити, що в цих пацієнтів незалежно від клінічних виявів патологічного процесу рецидиви характеризувалися помітним зменшенням виразності (кількості пухирів і їхніх розмірів).

Хворі із середнім та тяжким ступенями важкості перебігу кропив'янки потребують

більш інтенсивного лікувального втручання. Їм показано комбіноване застосування вузько-спектральної фото-, бальнео- та галотерапії. Такий підхід дає змогу лімітувати патологічний процес.

## Висновки

1. У хворих на кропив'янку спостерігається дисфункціональний стан щитоподібної залози, що полягає у зростанні в сироватці крові вмісту тироксину та тиреоглобуліну, пригніченні рівня трийодтироніну та залежить від тривалості останньої клінічної ремісії.

2. Встановлений тісний взаємозв'язок між дисфункціональним станом щитоподібної залози та аутоімунним механізмом розвитку кропив'янки,  $r = +0,52$  відносно вмісту тироксину та аутоантител до тиреопероксидази, свідчить про чільне місце цього ендокринного органа в розвитку патологічного процесу.

3. Призначення хворим з легким ступенем тяжкості перебігу кропив'янки бальнео- та галотерапії, а із середнім і тяжким — їх поєднання з вузькоспектральною фототерапією дає змогу істотно підвищити ефективність лікування у досягненні більшої тривалості ремісії та зменшенні виразності рецидивів.

## Список літератури

1. Бездетко Т.В. Использование препарата «Ериус» в лечении острой и хронической форм крапивницы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2 (25).— С. 26—29.
2. Болотная Л.А. Местное применение антигистаминных препаратов в терапии зудящих дерматозов аллергического генеза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 29—34.
3. Бутов Ю.С., Тарасова М.В., Родина Ю.А. Антигистаминная терапия— основы современного лечения аллергодерматозов // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2005.— № 5.— С. 31—33.
4. Голяченко Г.Б. Клініко-епідеміологічна характеристика поширеності хронічних дерматозів // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 3—4 (11).— С. 133—138.
5. Каденко О.А. Антигистаминный препарат нового поколения «L-Цет» в лечении больных острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 50—54.

6. Корнелишин М.Ф. Підвищена чутливість шкіри до засобів косметики та гігієни у хворих на алергічні дерматози // Мат. наук.-практ. конф. «Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2006.— С. 39.
7. Старостенко Л.В. Психосоціальні проблеми хворих на хронічні сверблячі дерматози. Способи їх вирішення за допомогою нетрадиційних методів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 1 (20).— С. 42—44.
8. Шкільна М.І. Характеристика хворих на кропив'янку в поєднанні з лямбліозною інвазією // Мат. регіон. наук.-практ. школи «Проблеми дерматології та ПСШ від дитячого до похилого віку».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2011.— С. 88—90.

Т.И. Рудник

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## Комбинированная терапия больных крапивницей

**Цель работы** — определение функционального состояния щитовидной железы у больных крапивницей и его влияния на течение патологического процесса.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 127 пациентов с хронической идиопатической крапивницей (49 мужчин и 78 женщин) в возрасте от 15 до 67 лет. Группу контроля составили 20 здоровых лиц. Длительность заболевания колебалась от 5 месяцев до 29 лет. Легкая степень тяжести течения дерматоза диагностирована у 43 (33,9 %) пациентов, средняя — у 41 (32,2 %) и тяжелая — у 43 (33,9 %).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у больных крапивницей отмечается вовлечение щитовидной железы в аутоимунные процессы, что подтверждается возрастанием уровней аутоантител к титру пероксидазы и тиреогло-

булина. Кроме того, у этих пациентов регистрируется увеличение в сыворотке крови содержания тироксина и тиреоглобулина, которое сочетается с угнетением уровня трийодтиронина. Полученные данные послужили предпосылкой для разработки комбинированной терапии.

**Выводы.** По результатам исследований определено, что у больных крапивницей наблюдается дисфункциональное состояние щитовидной железы, которое заключается в росте в сыворотке крови содержания тироксина и тиреоглобулина и угнетении уровня трийодтиронина. В качестве методов его коррекции целесообразно использование бальнео-, гало- и узкоспектральной фототерапии.

**Ключевые слова:** крапивница, щитовидная железа, функциональное состояние, лечение.

T.I. Rudnik

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University*

## Combination therapy of patients with urticaria

**Purpose** – definition of functional thyroid status in patients with urticaria and its effect on the development of pathological process.

**Materials and methods.** The study involved 127 patients with chronic idiopathic urticaria (49 men and 78 women) aged 15 to 67 years. The control group consisted of 20 healthy individuals. The disease duration ranged from 5 months to 29 years. Mild dermatosis was diagnosed in 43 (33.9 %) patients, moderate – in 41 (32.2%), and severe – in 43 (33.9 %).

**Results and discussion.** Found that in patients with urticaria marked involvement of the thyroid gland in autoimmune processes, as evidenced by an increase in levels of autoantibodies titer peroxidase and thyroglobulin. In addition, these patients recorded increases in serum thyroxine and thyroglobulin content that is combined with inhibition of triiodothyronine levels. These data were the basis for development of combination therapy.

**Conclusions.** The results of the research revealed that patients with urticaria had dysfunctional thyroid condition which consisted in the growth of thyroxine and thyroglobulin levels and the oppression of triiodothyronine level in serum. The methods of its correction is expedient to use SPA, halo and uzkospektralnoy phototherapy.

**Key words:** urticaria, thyroid gland, functional status, treatment.

### Дані про автора:

**Рудник Тетяна Ігорівна**, асист. кафедри поліклінічної справи, сімейної медицини та дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (067) 763-90-47  
E-mail: rudnykoleg@i.ua

Н.Г. Вірстюк, М.С. Волошинович  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Вплив інтерлейкіну-23 на перебіг псоріазу залежно від змін функціонального стану печінки

**Мета роботи** — вивчення змін вмісту інтерлейкіну-23 (ІЛ-23) у крові хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості залежно від порушення функціонального стану печінки.

**Матеріали та методи.** Обстежено 128 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз середнього ступеня тяжкості (PASI > 12). У всіх пацієнтів оцінювали функціональний стан печінки за допомогою ультразвукового та біохімічного досліджень. Вміст ІЛ-23 у сироватці крові хворих визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Human ІЛ-23 Platinum ELISA.

**Результати та обговорення.** Виявлено збільшення вмісту ІЛ-23 у крові усіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості. Показник ІЛ-23 становив  $(46,34 \pm 6,38)$  пг/мл і перевищував удвічі такий у здорових ( $p < 0,05$ ). У хворих на псоріаз з ураженням печінки показник ІЛ-23 у сироватці крові перевищував такий у групі без ураження печінки на 31,01 % ( $p < 0,05$ ) і становив  $(49,35 \pm 4,27)$  пг/мл. Виявлено кореляції з PASI ( $r = + 0,71$ ;  $p < 0,05$ ) та показниками функціонального стану печінки — активністю гамма-глутамілтранспептидази, аланін- та аспартатамінотрансферази ( $r = + 0,56$ ;  $r = + 0,48$ ;  $r = + 0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Вміст ІЛ-23 збільшується удвічі в крові хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості. Виявлено вплив ІЛ-23 на тяжкість перебігу псоріазу за прямою кореляцією між цим показником і PASI. Простежується взаємозв'язок між підвищенням рівня ІЛ-23 у крові та порушенням функціонального стану печінки.

### Ключові слова

Псоріаз, функціональний стан печінки, інтерлейкін-23.

Псоріаз (лускатий лишай, *psoriasis*) — хронічний запальний імунозалежний генодерматоз поліетіологічного походження, при якому посилюється проліферативна активність кератиноцитів, порушується процес зроговіння та розвиваються патологічні зміни в багатьох органах і системах [7].

Це захворювання належить до найпоширеніших дерматозів. Його частота в різних країнах коливається від 0,1 до 3 %, а серед хворих з патологією шкіри частка псоріазу становить 0,4–8 % [3, 10]. В Україні, за офіційними даними, хворіє близько 100 тисяч осіб, хоча насправді кількість хворих сягає 1,5 млн — 3 % населення держави [9].

Численні дослідження доводять сімейний анамнез псоріатичної хвороби, фактор успадкування — один з найбільш значущих у розвитку захворювання. У понад 35 % випадків підтверджується наявність хворих у родині з цієї

патологією, за іншими даними, в кожного третього пацієнта підтверджується сімейний анамнез захворювання. Тип успадкування, очевидно, є полігенним. У хворих часто виявляється система генів тканинної сумісності людини (HLA) класу I: HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-Cw6. Якщо хворий один з батьків, ризик псоріатичної хвороби у дитини становить 8 %, якщо хворі батько і мати — 41 %. У хворих на псоріаз виявлено порушення в дистальному кінці 17q хромосоми і характерну часткову пенетрантність гена [9].

Псоріатичне ураження у 27,5 % пацієнтів починається з волосистої частини голови, на обличчі псоріатичний висип мають 3–4 %, в 1,3 % процес починається з ділянки статевих органів, ураження долонь та підошов відбувається у 10–19 % випадків [10].

При псоріазі виражені зміни клітинного метаболізму в умовах глибокої імунологічної

перебудови організму з подальшим накопиченням токсичних продуктів у біологічних середовищах дають змогу розглядати проблему цього дерматозу в рамках синдрому ендогенної інтоксикації. На думку різних авторів, від 8 до 46 % пацієнтів із псоріатичною хворобою мають порушення гепатобіліарної системи [4]. Це пов'язано з пошкоджувальною дією вільних радикалів, продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), прозапальних цитокінів на мембрани гепатоцитів, що призводить до стимулювання функціональної активності клітин Купфера та колагеноутворення і фібротизації печінки [3]. З іншого боку, печінка є головним бар'єром на шляху всіх чужорідних речовин, що потрапляють до організму, вона регулює концентрацію численної кількості метаболітів у крові і підтримує їх динамічну рівновагу. Порушення функціонального стану печінки супроводжується змінами вуглеводного, білкового та ліпідного обміну, накопиченням циркулюючих імунних комплексів, середньомолекулярних пептидів, що несприятливо впливає на перебіг псоріазу [8].

Інтерлейкін-23 (ІЛ-23) — гетеродимерний цитокін, що складається з унікальної ІЛ-23р19 субодиниці та загальної для ІЛ-12/23р40 субодиниці. Головним чином активує клітини мієлоїдного спрямування, а також епітеліальні та ендотеліальні клітини, подаючи сигнали через ІЛ-23 рецепторний комплекс, що складається з унікального ІЛ-23 рецептора (ІЛ-23R) у парі із загальною ІЛ-субодиницею 12Rβ1, спільною з ІЛ-12 рецепторним комплексом [11]. Доведено, що ІЛ-23 — це важливий прозапальний цитокін автоімунного спрямування як у моделях на тваринах, так і в людей. Зокрема, в моделі експериментального коліту ІЛ-23 відіграє роль ключового тканинспецифічного ефекторного цитокіну, що посилює запальну реакцію. У людей ІЛ-23 виконує провідну роль в імуноіндукованих захворюваннях, включаючи хворобу Крона, ревматоїдний артрит і розсіяний склероз [5, 6].

Ці відкриття створили основу для переоцінки імунопатогенезу псоріазу як Т-клітинного, хронічного запального захворювання шкіри, що виникає внаслідок складної взаємодії між екологічними та генетичними факторами. Псоріаз традиційно розглядали як Th1-тип запальної реакції та TNF-керований дерматоз (TNF — фактор некрозу пухлини), після відкриття ІЛ-23 і отримання нових експериментальних і клінічних результатів провідну роль відведено участі ІЛ-23 та Th17 Т-хелперам у патогенезі псоріазу [10, 11].

Проте вплив ІЛ-23 на перебіг псоріазу в поєднанні з порушенням функціонального стану печінки вивчено недостатньо.

**Мета роботи** — вивчити зміни вмісту ІЛ-23 у крові хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості залежно від порушення функціонального стану печінки.

### Матеріали та методи

Обстежено 128 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз середнього ступеня тяжкості (PASI > 12), 83 (64,8 %) чоловіки і 45 (35,2 %) жінок віком (44,2 ± 6,4) року. Тривалість захворювання становила (8,54 ± 6,55) року. Псоріатичне ураження мало поширений характер у всіх хворих. Прогресуючу стадію діагностовано у 72 випадках, стаціонарну — в 56. За анамнезом захворювання осінньо-зимовий тип псоріазу виявлявся у 98 пацієнтів, весняно-літній — у 23, недиференційований — у 7. До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб.

У всіх пацієнтів до і після лікування оцінювали тяжкість захворювання з використанням індексу поширеності і тяжкості псоріазу PASI (Psoriatic Area and Severity Index).

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами ультразвукового (УЗД) та біохімічного досліджень. Визначали активність ферментів крові: лужної фосфатази (ЛФ) — з використанням набору реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика»), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), холінестерази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) — з використанням наборів реактивів фірми PLIVA-Lachema (Чеська Республіка), аргінази за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові малонового альдегіду (МА), який визначали спектрофотометричним методом. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) досліджували за активністю металовмісних ферментів трансферину та церулоплазміну і вмістом сульфгідрильних груп у крові. Насиченість трансферину плазми крові залізом та активність церулоплазміну визначали за методикою Г.О. Бабенко (1968). Для оцінки питомої ваги тіолів у системі АОЗ дізнавалися вміст основних, залишкових та білкових SH-груп у сироватці крові за допомогою фотоелектроколориметра методом В.Ф. Фоломєєва.

Вміст ІЛ-23 у сироватці крові хворих визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Human ІЛ-23 Platinum ELISA компанії Bioscience.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з

Таблиця. Зміни показників ІЛ-23, ПОЛ—АОЗ та функціонального стану печінки у хворих на псоріаз (М ± m)

Показник	Здорові (n = 20)	Пацієнти без ураження печінки (n = 33)	Пацієнти з ураженням печінки (n = 95)
Інтерлейкін-23	23,64 ± 2,13	37,67 ± 3,91*	49,35 ± 4,27**
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,46 ± 0,05	18,29 ± 0,64*	26,11 ± 1,32**
АлАТ, ммоль/л · год	0,34 ± 0,02	0,47 ± 0,10	0,88 ± 0,06**
АсАТ, ммоль/л · год	0,32 ± 0,03	0,42 ± 0,08	0,77 ± 0,05**
ЛФ, ммоль/л · год	1,16 ± 0,08	1,51 ± 0,29	2,32 ± 0,18**
ГГТП, ммоль/л · год	2,25 ± 0,17	3,09 ± 0,65	4,66 ± 0,31**
Аргіназа, мкмоль/0,1 мл	0,28 ± 0,01	0,34 ± 0,07	0,59 ± 0,04**
Холінестераза, ммоль/л · год	111,85 ± 5,98	100,76 ± 6,48	84,27 ± 6,44**
Тимолова проба, од.	2,64 ± 0,19	3,39 ± 0,28*	5,31 ± 0,40**
МА, ммоль/л	60,20 ± 6,49	88,61 ± 8,0*	120,21 ± 8,9**

Примітка. \* Вірогідність відмінності з показником здорових осіб, p < 0,05; \*\* вірогідність відмінності показників хворих двох груп, p < 0,05.

використанням програми Statistica 10 Enterprise × 64. Різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

### Результати та обговорення

Клінічне обстеження дало змогу виявити в пацієнтів симетричне розташування патологічних вогнищ у вигляді папуло-, бляшкоподібних висипів переважно на розгинальних поверхнях нижніх і верхніх кінцівок, на бічних поверхнях тулуба та попереково-крижовій ділянці; ураження волосистої частини голови визначалося у 94 (73,44 %) хворих. Показник PASI з урахуванням ступеня гіперемії, інфільтрації, лущення та площі ураження становив 19,31 ± 1,84.

За результатами дослідження зміни функціонального стану печінки виявлено у 95 (74,2 %) обстежених із псоріазом: 61 (64,2 %) — у прогресуючій стадії, 34 (35,8 %) — у стаціонарній. Гепатомегалію діагностовано в 51 (53,7 %) хворого. Больовий синдром встановлено у 28 (29,5 %) пацієнтів, диспептичний — у 72 (75,8 %), астеновегетативний — у 77 (81,1 %). За результатами УЗД жирове переродження печінки виявлено у 59 (62,1 %) осіб. Розвиток цитолітичного синдрому діагностовано у 31 (32,6 %) хворого за збільшенням активності АлАТ і АсАТ (p < 0,05), холестатичного синдрому — у 62 (65,3 %), за збільшенням активності ЛФ і ГГТП (p < 0,05), мезенхімально-запального синдрому — у 15 (15,8 %), за збільшенням показника тимолової проби (p < 0,05), наростанням енергетичного напруження гепатоцитів — у 59 (62,1 %), за збільшенням активності аргінази (p < 0,05), порушення синтезної функції печінки — у 58

(61,1 %), за зменшенням активності холінестерази (p < 0,05) (таблиця).

Усіх хворих на псоріаз було розподілено на дві групи: I — 95 пацієнтів зі змінами функціонального стану печінки, II — 33 пацієнти без змін функціонального стану печінки. Показник PASI був вищим на 41,15 % у I групі порівняно з II групою (p < 0,05) і становив 24,76 ± 2,9, що свідчить про тяжчий перебіг захворювання при поєднаній патології.

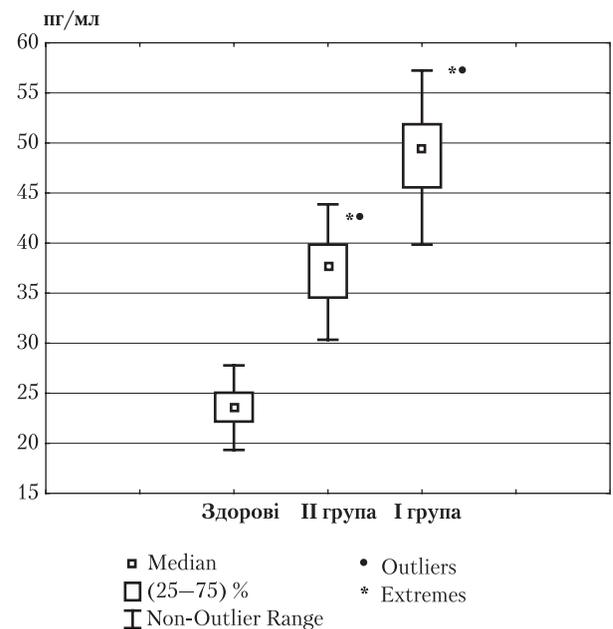


Рисунок. Динаміка показників вмісту ІЛ-23 залежно від змін функціонального стану печінки

Примітка. \* Вірогідність відмінності від здорових, p < 0,05; \*\* вірогідність відмінності показників у хворих I і II груп, p < 0,05.

Виявлено збільшення вмісту ІЛ-23 у крові всіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості, середній його показник у пацієнтів із псоріазом удвічі був більшим, ніж у здорових, і становив  $(46,34 \pm 6,38)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У хворих на псоріаз з ураженням печінки показники ІЛ-23 в сироватці крові перевищували такі в групі без ураження печінки на 31,01 % ( $p < 0,05$ ) і дорівнювали  $49,35 \pm 4,27$ . Виявлено кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-23 у крові та величиною PASI ( $r = + 0,71$ ;  $p < 0,05$ ) і активністю ПОЛ за показником МА ( $r = + 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про вплив цього прозапального цитокіну на активність патологічного процесу при псоріазі. Також виявлено прямі кореляції між вмістом ІЛ-23 у крові та показниками функціонального стану печінки — активністю ГГТП, АлАТ, АсАТ ( $r = +0,56$ ;  $r = + 0,48$ ;  $r = + 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) та обернені кореляції з активністю холінестерази ( $r = - 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на участь прозапального ІЛ-23 в ураженні печінки.

Таким чином, виявлені зміни вмісту ІЛ-23 у крові хворих на псоріаз свідчать про його

роль як у розвитку та прогресуванні псоріазу, так і в порушенні функціонального стану печінки з розвитком холестатичного і цитолітичного синдромів. Тому, на нашу думку, збільшення показника ІЛ-23 при псоріазі може бути сполучною ланкою в патогенезі цієї коморбідної патології, що обґрунтовує застосування зазначеного показника як несприятливого діагностично-прогностичного маркера у хворих з порушенням функціонального стану печінки.

### Висновки

Вміст ІЛ-23 збільшується удвічі у крові всіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості.

Виявляється вплив показника ІЛ-23 на перебіг псоріазу за прямою його кореляцією з PASI, активністю ПОЛ.

Простежується вплив вмісту ІЛ-23 на порушення функцій печінки за його кореляціями з показниками функціонального стану печінки — активністю ГГТП, АлАТ, АсАТ.

### Список літератури

1. Анфілова М.Р. Дослідження залежності показників системи анти- та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1 (24).— С. 48—51.
2. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 1.— С. 112—117.
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф. и др. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 1.— С. 35—43.
4. Кубанова А.А., Ризова Е., Николас Дж.Ф. и др. Роль иммунных воспалений в патогенезе псориаза: новые стратегии биологической терапии и значимость пути IL12/23 // Вестн. дерматол. и венерол.— 2009.— № 2.— С. 4—15.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.О. Оптимізація зовнішньої терапії псоріазу з урахуванням клінічної стадії та ступеня тяжкості: методичні рекомендації.— К., 2010.— 20 с.
6. Опшвалова О.О. Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на псоріаз // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1 (44).— С. 128—130.
7. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы // Укр. мед. часопис.— 2012.— www.umj.com.ua.
8. Ткаченко С.Г., Беловол А.Н., Кондрашова В.Б. и др. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 29—36.
9. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Пискунова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена IL12B с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 6.— С. 25—28.
10. di Meglio P., Nestle F.O. The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis // F1000 Biology Reports.— 2010.— Vol. 2.— P. 40 (doi:10.3410/B2-40).
11. Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab // Am. J. Clin. Dermatol.— 2011.— Vol. 1, N 12 (2).— P. 113—112.

Н.Г. Вирстюк, М.С. Волошинович

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

## Влияние интерлейкина-23 на течение псориаза в зависимости от изменений функционального состояния печени

**Цель работы** — изучение изменений содержания ИЛ-23 в крови больных псориазом средней степени тяжести в зависимости от нарушения функционального состояния печени.

**Материалы и методы.** Обследовано 128 больных неосложненным бляшечным псориазом средней степени тяжести (PASI > 12). У всех пациентов оценивали функциональное состояние печени с помощью ультразвукового и биохимического исследований. Содержание ИЛ-23 в сыворотке крови больных определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Human ИЛ-23 Platinum ELISA.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено увеличение содержания ИЛ-23 в крови всех больных псориазом средней степени тяжести. Показатель ИЛ-23 составлял  $(46,34 \pm 6,38)$  пг/мл и превышал в два раза таковой у здоровых ( $p < 0,05$ ). У больных псориазом с поражением печени показатель ИЛ-23 в сыворотке крови превышал таковой в группе без поражения печени на 31,01 % ( $p < 0,05$ ) и составлял  $(49,35 \pm 4,27)$  пг/мл. Выявлены корреляции с PASI ( $r = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ) и показателями функционального состояния печени — активностью гамма-глутамил-транспептидазы, аланин- и аспартатаминотрансферазы ( $r = +0,56$ ;  $r = +0,48$ ;  $r = +0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Содержание ИЛ-23 увеличивается в два раза в крови больных псориазом средней степени тяжести. Выявлено влияние ИЛ-23 на тяжесть течения псориаза по прямой корреляции между этим показателем и PASI. Прослеживается взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-23 в крови и нарушением функционального состояния печени.

**Ключевые слова:** псориаз, функциональное состояние печени, интерлейкин-23.

N.G. Virstyuk, M.S. Voloshynovych

*SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»*

## Effect of interleukin-23 on psoriasis based on changes in liver function

**Purpose** — to study the changes of IL-23 in the blood of patients with moderate psoriasis depending on the violation of the functional state of the liver.

**Materials and methods.** During the study, 128 patients with uncomplicated moderate plaque psoriasis ( $PASI > 12$ ) were examined. The functional state of the liver was assessed in all patients using ultrasound and biochemical studies. The content of IL-23 in blood serum was determined by assay kit of reagents Human IL-23 Platinum ELISA.

**Results and discussion.** An increase of IL-23 was identified in the blood of all patients with moderate severity psoriasis. The average IL-23 value was  $(46.34 \pm 6.38)$  pg/ml, which twice exceeded that of the healthy people ( $p < 0.05$ ). The rate of IL-23 in serum of psoriasis patients with abnormal liver function was  $(49.35 \pm 4.27)$  pg/ml, which was 31.01 % ( $p < 0.05$ ) greater than that in the group without liver disease. The correlation between the PASI index ( $r = + 0.71$ ;  $p < 0.05$ ) and liver function parameters — gamma-glutamyl-transpeptidase activity, alanine- and aspartate aminotransferase ( $r = + 0.56$ ;  $r = + 0.48$ ;  $r = + 0.43$ ;  $p < 0.05$ ) was identified.

**Conclusions.** The content of IL-23 doubled in the blood of patients with moderate severity psoriasis. The direct correlation of IL-23 effect on psoriasis severity and the index of PASI was revealed. The interrelation between the increase in IL-23 levels and impaired liver function was revealed.

**Key words:** psoriasis, liver function, interleukin-23.

### Дані про авторів:

**Вірстюк Наталія Григорівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (0342) 72-50-19. E-mail: natalya1727@rambler.ru

**Волошинович Мар'ян Стефанович**, асистент кафедри дерматології та венерології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

А.Б. Рахматов, З.Р. Камолов, З.М. Абидова

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

## Оптимизация терапии зоонозного кожного лейшманиоза

Выявленные нарушения в антиоксидантной системе, обусловленные снижением глутатионового статуса, у 42 больных зоонозным кожным лейшманиозом послужили основанием для включения в комплексную терапию одного из современных лекарственных препаратов, содержащих аргинина глутамат, что на 27,3 % повысило эффективность стандартного лечения.

### Ключевые слова

Кожный лейшманиоз, клинические варианты, антиоксидантный статус, ферменты глутатиона, восстановленный глутатион.

В последнее десятилетие к наиболее актуальным и сложным проблемам в практике врача-дерматолога относят вопросы диагностики и лечения кожного лейшманиоза [6, 16, 19]. В настоящее время в странах Центральной Азии висцеральный и кожный (городской тип) лейшманиоз практически ликвидирован, однако зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) продолжает занимать определенное место в краевой патологии, так как ежегодно регистрируются десятки и сотни свежих случаев этого заболевания [1, 14, 17, 18, 22]. Основные эндемические очаги расположены в Туркменистане и южных регионах Узбекистана, а также в отдельных районах Казахстана [17–19]. Степень проявления эпизодов на этих территориях различна, заболеваемости населения в каждом из них присущи свои характерные особенности, обусловленные взаиморасположением населенных пунктов и природных очагов, степенью контакта населения с очагами и уровнем иммунной прослойки [18]. Следует подчеркнуть, что изменяется характер и тип поселений природных носителей возбудителя, появляются поселковые популяции комаров [3, 6, 9]. Анализ многолетней заболеваемости показывает, что подъемы отмечаются примерно через 5–7 лет и могут продолжаться 2–3 года подряд [10, 14, 16].

Необходимо указать, что природными резервуарами возбудителя ЗКЛ являются большая и

краснохвостная песчанка, а переносчиками — комары (*Phlebotomus papatasi*). Уровень пораженности больших песчанок кожным лейшманиозом в разных очагах составляет 12,3–98,2 %, а краснохвостной песчанкой — 9,2–15,8 % [7, 9, 16, 20]. На территории Узбекистана выделяются лейшмании трех видов: *L. major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* [14]. У людей типичное течение зоонозного кожного лейшманиоза вызывает только *L. major*, однако *L. turanica* может вызывать у людей abortивное течение дерматоза и приводить в дальнейшем к невосприимчивости их к *L. major* [20, 21].

Как показали эпидемиологические исследования, для кожного лейшманиоза характерна определенная сезонность. Первые заболевшие регистрируются в конце мая, далее заболеваемость увеличивается, достигая максимума в сентябре–октябре, а потом наблюдается постепенный спад заболеваемости, когда в декабре–январе регистрируются уже единичные случаи кожного лейшманиоза, причем в этих случаях речь идет, как правило, о позднем обращении больных [14, 23].

Для кожного лейшманиоза характерен инкубационный период, который составляет от нескольких дней до 3–4 мес, а в редких случаях может составлять и 1–2 мес [2, 4, 21, 25]. Важным клиническим признаком кожного лейшманиоза являются лейшманиомы, количество которых бывает весьма переменным.

Существует множество средств и методов терапии кожного лейшманиоза, однако во многих случаях течение заболевания длится месяцы, а процесс заканчивается образованием рубцов. Для лечения этого заболевания давно применяются антибиотики [25], иммуномодуляторы [2, 15] и разнообразные физиотерапевтические процедуры, включая лазеротерапию [4]. В этой связи необходимо раскрывать новые патогенетические механизмы заболевания, особенно осложненных его форм.

Кожный лейшманиоз является одним из многих протозойных заболеваний, перенесение которого приводит к развитию стойкого, напряженного и длительного иммунитета [8, 19, 21]. Лейшмании — это облигатные, внутриклеточные паразиты, которые способны проникать, трансформироваться, размножаться и выживать в клетках гистиофагоцитарной системы хозяина, поэтому ответная реакция организма имеет свои особенности [9, 10, 16]. Полная невосприимчивость организма к повторному заражению возникает на втором месяце заражения [8].

В последние годы все больше исследований направлено на изучение иммунологических аспектов заболевания. В то же время одним из важнейших аспектов патогенеза кожного лейшманиоза является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Перекисному окислению подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты, в результате чего в тканях образуются свободные радикалы и гидропероксиды органических соединений, способные приводить к функциональным нарушениям биологических мембран и гибели клеток [5, 12].

Необходимо указать, что патогенез кожного лейшманиоза является сложным, многоэтапным процессом, когда присутствие этиологического фактора может наблюдаться в течение длительного времени (до нескольких месяцев). Этот факт может приводить к усиленному выделению активных форм кислорода, на инактивацию которых затрачивается определенное количество глутатиона [11]. Следовательно, при кожном лейшманиозе возможен дисбаланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы организма, когда токсическое действие активных форм кислорода (АФК) способствуют деструкции и гибели клеток, тем самым создаются условия для развития язвенного процесса и появления осложненных форм ЗКЛ [12, 24]. Необходимо отметить, что защиту тканей от действия АФК осуществляют внутриклеточные ферментные системы, и в первую очередь система в виде восстановленного глутатиона и ферментов его

метаболизма — главных антиоксидантов в эритроцитах и плазме крови [11, 13].

Цель работы — определение клинической эффективности антиоксидантной терапии больных кожным лейшманиозом.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 больных ЗКЛ (15 мужчин, 27 женщин), возраст которых в среднем составлял  $(39,2 \pm 2,4)$  года. Длительность заболевания — от 1 до 8 мес. Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами.

Диагноз ЗКЛ у всех больных подтвержден клинико-лабораторными исследованиями, в которых использованы специальные диагностические критерии указанного заболевания. Среди 22 больных были выявлены типичные лейшманиомы (обычная форма), располагающиеся преимущественно на открытых участках кожи, и у 20 — лейшманиомы в сочетании с лимфангиомами и лимфаденитами (осложненная форма).

В ходе эксперимента проводили определение в плазме и эритроцитах концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности трех главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО). В работе использованы стандартные спектрофотометрические методы. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в моль/л в эритроцитах, активность ферментов — нмоль/мин на 1 мг белка.

Для оценки состояния системы оксиданты — антиоксиданты у обследованных больных и лиц контрольной группы определяли уровень продуктов ПОЛ, общей антиокислительной активности и отдельных антиоксидантов: каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), трансферина. Содержание продуктов ПОЛ определялось в сыворотке крови в реакции с 2-тиобарбитуратовой кислотой спектрофотометрическим методом. Общую антиокислительную активность плазмы крови измеряли спектрофотометрическим методом. Содержание Cu-Zn-зависимой СОД в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

В зависимости от проводимой терапии больные ЗКЛ были разделены на две группы: I группа (20 больных) получала стандартное лечение, II группа (22 больных) дополнительно принимала препарат глутатион внутримышечно по 600 мг в сутки в течение 10 дней. В комплексе с основной терапией пациентам обеих групп назначали заживляющие мази.

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. Используются

Таблица 1. Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в плазме у больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы

Ферменты	Группа обследования	
	Контрольная (n = 20)	Больные ЗКЛ (n = 42)
ГТ	2,47 ± 0,40	1,88 ± 0,22
ГР	0,39 ± 0,02	0,52 ± 0,03
ГПО	3,60 ± 0,23	2,88 ± 0,21*

Примечание. \* Значимость различий при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах у больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы

Ферменты	Группа обследования	
	Контрольная (n = 20)	Больные ЗКЛ (n = 42)
ГТ	3,25 ± 0,36	5,33 ± 1,19
ГР	4,01 ± 0,62	7,05 ± 0,22*
ГПО	30,5 ± 2,44	20,35 ± 1,71*

Примечание. \* Достоверность различий при  $p < 0,05$ .

методы вариационного и корреляционного анализа с использованием ПК «IBM/PC Pentium 4» и пакета прикладных программ для статистической обработки Excel 17 и SPSS 17.0. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (M) и значения стандартной ошибки (m). Для установления значимого различия использован критерий Крамера—Уэлча, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволил установить, что у больных ЗКЛ наблюдаются изменения в системе глутатиона. Так, зарегистрировано синхронное снижение концентрации GSH как в плазме ((12,2 ± 0,9) мкмоль/л, в контроле (19,2 ± 0,9) мкмоль/л при  $p < 0,05$ ), так и в эритроцитах ((1,1 ± 0,2) мкмоль/л, в контроле (1,8 ± 0,3) мкмоль/л, при  $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы, причем уровень снижения находился в одинаковых пределах. Снижение уровня GSH в плазме произошло на 25,6 %, а в эритроцитах — на 29 %. Следует отметить, что различия по показателю GSH в двух группах больных (обычная и осложненная формы) имели недостоверный характер, ввиду чего данный и другие показатели рассматривались в общей выборке больных ЗКЛ.

Поскольку основной антиоксидантный эффект глутатион оказывает именно в восстановленной форме (за счет реактивной группы SH), то одномоментное снижение его содержания и в плазме, и в эритроцитах скорее всего указывает на активный оксидативный стресс [11].

В активности глутатионзависимых ферментов у больных ЗКЛ зарегистрированы изменения в сравнении с контрольной группой: одномоментное снижение активности ГПО в плазме на 20,4 % (больные — (2,88 ± 0,21) нмоль/мин на 1 мг белка, в контроле — (3,60 ± 0,23) нмоль/мин на 1 мг белка, при  $p < 0,05$ ) и в эритроцитах на 31,2 % (больные — (21,35 ± 1,71) нмоль/мин на 1 мг белка, в контроле — (30,5 ± 2,3) нмоль/мин на 1 мг белка при  $p < 0,05$ ).

Снижение активности ГПО, возможно, обусловлено дефицитом селена — микроэлемента, который входит в состав активного центра фермента — селеноцистеина. Как известно, при недостатке селена снижается устойчивость организма к оксидативному стрессу, что приводит к формированию свободнорадикальной патологии [5, 12]. Снижение активности ГПО способствует накоплению свободных радикалов и повреждению эндотелия сосудов — основного механизма формирования язвенного процесса и появления осложненных форм ЗКЛ [24].

В свою очередь активность ГР в эритроцитах больных ЗКЛ была существенно повышена на 56,8 % относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ), хотя активность ГР в плазме оставалась на уровне аналогичного показателя контрольной группы (табл. 1, 2).

Функционирование ГР способствует восстановлению глутатиона, и все основные функции он выполняет в восстановленной форме [11]. Показатели активности ГР в плазме и эритроцитах у больных ЗКЛ существенно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ЗКЛ наблюдается напряжение антиоксидантной защиты. Окислительный стресс при этом заболевании может приводить к полимеризации мембранных структур, в том числе и протеинкиназы, что значительно осложняет течение кожно-патологического процесса. При кожном лейшманиозе установлено снижение содержания восстановленного глутатиона и глутатионпероксидазной активности как в плазме, так и в эритроцитах на фоне активации глутатионредуктазы в эритроцитах, что может способствовать процессу дезадаптации и снижать протективные механизмы, в том числе против отрицательного воздействия этиологического фактора.

Таблица 3. Показатели антиоксидантного статуса до начала лечения у пациентов с ЗКЛ в сравнении со здоровыми лицами

Биохимический показатель	Здоровые (n = 34)	Больные (n = 42)	P
ПОЛ, мкмоль/л	2,75 ± 0,11	4,15 ± 0,03	< 0,001
ОАА, мэкв	48,05 ± 0,17	28,75 ± 2,05	< 0,05
Каталаза, мКат/л	25,33 ± 1,33	27,33 ± 0,95	< 0,001
СОД, нг/мл	56,22 ± 5,05	142,27 ± 10,51	< 0,001
Трансферрин, г/л	3,34 ± 0,05	2,11 ± 0,03	< 0,05

Примечание. ОАА — общая антиокислительная активность.

Таблица 4. Показатели антиоксидантного статуса после лечения у больных ЗКЛ

Биохимический показатель	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПОЛ, мкмоль/л	4,33 ± 0,01	3,57 ± 0,15	4,05 ± 0,09	2,77 ± 0,05*
ОАА, мэкв	29,01 ± 1,14	30,55 ± 2,51	28,57 ± 2,03	51,12 ± 3,12**
Каталаза, мКат/л	28,33 ± 2,05	26,05 ± 1,77*	28,91 ± 1,95	25,01 ± 1,88**
СОД, нг/мл	143,15 ± 10,2	98,12 ± 8,45*	142,94 ± 5,85	72,11 ± 9,15**
Трансферрин, г/л	2,99 ± 0,11	2,12 ± 0,09	2,56 ± 0,07	4,12 ± 0,05**

Примечание. \* p < 0,05; \*\* p < 0,001.

У всех больных ЗКЛ до назначения терапии был исследован антиоксидантный статус в сыроворотке венозной крови (табл. 3).

По данным сравнительного исследования показателей антиоксидантного статуса у больных ЗКЛ в отличие от здоровых лиц было выявлено повышение биохимических показателей ПОЛ и одновременное понижение активности антиоксидантной системы.

В результате лечения в I группе (стандартный метод) клиническое выздоровление и значительное улучшение было отмечено у 10 из 20 больных (50 %). Включение в комплексную терапию больных ЗКЛ препарата, содержащего аргинина глутамат, значительно повышало терапевтическую эффективность, когда клиническое выздоровление и значительное улучшение уже отмечалось у 17 из 22 (77,3 %) пациентов.

Сравнительное исследование показателей антиоксидантного статуса в результате лечения показало общий депрессивный эффект у больных I группы, тогда как у больных II группы было отмечено достоверное снижение активнос-

ти ПОЛ и повышение активности антиоксидантной системы организма (табл. 4).

В результате проведенных исследований отмечена высокая клиническая эффективность аргинина глутамата в комплексной терапии больных ЗКЛ, которая выражалась в быстром снижении островоспалительных явлений и эпителизации лейшманиом.

### Выводы

Таким образом, у больных ЗКЛ отмечаются нарушения в антиоксидантной системе, выраженность которых обуславливает клинические проявления дерматоза. С целью коррекции антиоксидантного статуса и восстановления активности основных ферментов обмена глутатиона в комплексную терапию больных ЗКЛ целесообразно включать один из современных лекарственных препаратов, содержащих аргинина глутамат, что позволяет восстанавливать окислительные процессы в организме и повышать эффективность традиционной терапии указанного дерматоза.

**Список литературы**

1. Абдиев Ф.Т. Организация борьбы с паразитарными болезнями в Узбекистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2001.— № 3.— С. 60—61.
2. Абдуллаев Д.М. Лечение кожного лейшманиоза иммуномодулятором гепоном // Мат. науч.-практ. конф. дерматовенерологов.— Ташкент, 2008.— С. 9—10.
3. Баратова М.Р. Клиника современного течения городского типа лейшманиоза // Актуальные проблемы дерматовенерологии.— Ташкент, 2006.— С. 71—72.
4. Вайсов А.Ш. Применение лазеротерапии в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиоза // Новости дерматол. и венерол.— 2009.— № 2.— С. 13—14.
5. Владимирюв Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. Росс. АМН.— 1998.— № 7.— С. 43—51.
6. Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2010.— № 3.— С. 45—47.
7. Дергачева Т.И., Жерихина И.И. О венозной активности переносчиков возбудителей зоонозного кожного лейшманиоза // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1993.— № 5.— С. 37—43.
8. Дображанская Р.С. Серо-иммунологические аспекты в клинике кожного лейшманиоза.— Ашхабад, 1984.— 224 с.
9. Елисеев Л.Н., Стрелкова М.В., Жерихина И.И. Особенности эпидемической активизации природного очага ЗКЛ в местах симметричного распространения *L. major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1991.— № 3.— С. 24—29.
10. Келлина О.И., Стрелкова М.В. Исследования по лейшманиозам в ИМПТИМ им. Е.И. Марциновского // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 19—22.
11. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи совр. биологии.— 1990.— Т. 110, № 1.— С. 20—23.
12. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей.— М., 2001.— 77 с.
13. Мехтиев Н.Х., Макинская Д.А. Активность фермента глутатионпероксидазы в эритроцитах здоровых людей различных этнических групп // Известия АН Азербайджана.— 1981.— № 2.— С. 112—116.
14. Мустафаев Х.М. Эпидемиологическая ситуация по зоонозному кожному лейшманиозу в Узбекистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1991.— № 6.— С. 24—26.
15. Мушара А.Х., Сергеева Н.С. О перспективах применения полиоксидония при лечении резистентных форм кожного лейшманиоза // Вестн. последипл. мед. образования.— 2001.— № 1.— С. 50—51.
16. Паразитарные болезни человека: руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергеева и соавт.— СПб: Фолиант, 2006.— 592 с.
17. Понировский Е.И., Кондрашин А.В., Ерохин П.И. Основные этапы и итоги изучения лейшманиозов и москитных лихорадок в Туркменистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 29—33.
18. Понировский Е.Н., Чарыев Е.Ч. Особенности ландшафтного распределения лейшманиозов в Туркменистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 13—17.
19. Родякин Н.Ф. Кожный лейшманиоз.— Ашхабад, 1982.— 190 с.
20. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В.М. Семенова.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство, 2009.— 872 с.
21. Рюмин Д.В. Кожный лейшманиоз // Вестн. последипл. мед. образования.— 2010.— № 2.— С. 42—54.
22. Ташбаев Н.С., Мустафаев Х.М. Современная эпидемиология зоонозного кожного лейшманиоза в Республике Узбекистан // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 34—37.
23. Ташбаев Н.С. Современная эпидемиологическая характеристика зоонозного кожного лейшманиоза и усовершенствование профилактических мероприятий: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Ташкент, 2011.— 19 с.
24. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этап воспаления // Клин. лаб. диагностика.— 2005.— № 6.— С. 3—12.
25. Шуйкина Э.Е., Курдина М.И., Курбатова И.В. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах // Мед. паразитол. и паразитарные болезни.— 2009.— № 3.— С. 45—47.

А.Б. Рахматов, З.Р. Камолов, З.М. Абидова

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии та венерологии Министерства охраны здоровья Республики Узбекистан, Ташкент*

**Оптимізація терапії зоонозного шкірного лейшманіозу**

Виявлені порушення в антиоксидантній системі, зумовлені зниженням глутатионового статусу, у 42 хворих на зоонозний шкірний лейшманіоз слугували підставою для введення до комплексної терапії одного із сучасних лікарських препаратів, які містять аргініну глутамат, що на 27,3 % підвищило ефективність стандартного лікування.

**Ключові слова:** шкірний лейшманіоз, клінічні варіанти, антиоксидантний статус, ферменти глутатиону, відновлений глутатион.

A.B. Rakhmatov, Z.R. Kamolov, Z.M. Abidova

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

**Optimization of moist sore therapy**

The disorders revealed in the antioxidant system caused by reduction of glutathione status in 42 patients with moist sore were the basis for inclusion into the complex therapy of a preparation containing arginine glutamate, which by 27.3 % increased the efficiency of standard treatment.

**Key words:** moist sore, clinical variants, antioxidant status, glutathione enzymes, renewed glutathione.

**Дані про автора:**

**Рахматов Акрам Баратович**, д. мед. н., проф., зав. відділу  
Республіка Узбекистан, 100109, м. Ташкент, Алмазарський район, вул. Фаробі, 3  
РСНПМЦД та В МОЗ РУз. Тел. +99890 175-69-73

С.А. Бичкова<sup>1</sup>, В.І. Степаненко<sup>2</sup>, Н.Г. Бичкова<sup>2</sup>, Н.Ю. Сенишин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, Київ

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

<sup>3</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Роль герпетичної інфекції у прогресуванні поєднаної соматичної патології: хронічного обструктивного захворювання легень та метаболічного синдрому

**Мета роботи** — визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) III стадії, поєднаним з метаболічним синдромом (МС), та ознаками інфікування вірусами групи *Herpesviridae*.

**Матеріали та методи.** Обстежено 42 хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС, середній вік яких становив  $(51,3 \pm 4,2)$  року, з них у 18 осіб встановлено поєднання ХОЗЛ з МС та інфікування вірусами *Herpesviridae*. До групи порівняння увійшли 24 пацієнти з ХОЗЛ та МС без герпесвірусної інфекції. В усіх пацієнтів було проведено визначення антигенів вірусу простого герпесу (ВПГ) 1-го типу та цитомегаловірусу (ЦМВ) у крові і слині, титру специфічних IgG- та IgM-антитіл до ВПГ 1-го типу і ЦМВ, комплексне імунологічне обстеження з дослідженням показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи, цитокінового статусу.

**Результати та обговорення.** Під час дослідження активності вірусів родини герпесу в крові пацієнтів основної групи не виявлено активної реплікації вірусів ВПГ 1-го типу та ЦМВ, у 15 хворих (83,3 %) у слині виявлено активну реплікацію ВПГ 1-го типу, а в 12 (66,7 %) — ЦМВ. У всіх пацієнтів основної групи встановлено тяжкий перебіг герпесвірусної інфекції з частотою загострень більше ніж 6 разів на рік. В імунологічному статусі хворих основної групи спостерігалися імунодефіцит переважно Т-клітинної ланки імунної системи та NK-клітин, значне підвищення відносної кількості Т- та В-лімфоцитів з раннім та пізнім маркерами активації на тлі автоімунних виявів та запальних змін у периферичній крові.

**Висновки.** Хронічна персистентна інфекція ВПГ 1-го типу та ЦМВ зумовлює тяжкий перебіг ХОЗЛ, поєданого з МС, індукує розвиток інфекційних загострень ХОЗЛ та більше виражені вияви системного запалення при атеросклерозі як морфологічному субстраті МС.

### Ключові слова

Герпетична інфекція, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром.

Герпетична інфекція характеризується надзвичайно високою поширеністю у людській популяції, різноманітністю клінічних виявів, можливістю поширення збудників практично всіма відомими шляхами передачі, що дало підставу Європейському регіональному бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я зарахувати герпетичні вірусні інфекції до групи найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини у світі [2, 6]. На сьогодні відомо вісім антигенних серотипів вірусу простого герпесу: віруси простого герпесу 1-го та 2-го типів (ВПГ-1 та ВПГ-2),

вітряної віспи — оперізувального герпесу, цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейна—Барр (ВЕБ), віруси герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів (ВГЛ-6, ВГЛ-7, ВГЛ-8). Віруси герпесу значно поширені в людській популяції та здатні уражувати практично всі органи і системи організму хазяїна, викликаючи гостру, латентну чи хронічну форми інфекції [4, 5].

Віруси герпесу уражують лейкоцити, тромбоцити, еритроцити та макрофаги, здатні тривалий час персистувати в організмі, формуючи розвиток нестерильного імунітету. При герпетичній

інфекції, як і при інших хронічних захворюваннях із персистенцією вірусу, формується імунodefіцитний стан, зумовлений недостатністю різних ланцюгів імунної системи та її неспроможністю елімінувати вірус з організму [5, 6]. Окрім добре відомих уражень шкіри, слизових оболонок та нервової системи, в літературі з'являються дані про все нові точки ураження вірусів герпетичної групи. Вкрай важливим та небезпечним для людини є те, що віруси родини *Herpesviridae* в асоціації з іншими збудниками беруть участь у розвитку неопластичних процесів, зокрема доведено етіологічну роль ВПГ-2 у формуванні дисплазії та раку шийки матки. Показано роль ВПГ-1 типу та ЦМВ у виникненні тяжких небактеріальних пневмонітів [4]. Віруси герпесу індукують процеси атеросклерозу, при цьому ВПГ виступає в асоціації з ЦМВ. Підтвердженням цього є значне підвищення в сироватці крові рівня антитіл до ВПГ-1 та ЦМВ при загостреннях атеросклерозу з явищами гострого запалення та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [2]. Атеросклероз своєю чергою є єдиним патогенетичним ланцюгом, який пов'язує між собою такі захворювання серцево-судинної системи, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, а також інші соматичні захворювання: ожиріння, дисліпідемія, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, надлишкова маса тіла та ожиріння, різноманітні гіперліпідемії, цукровий діабет 2 типу та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набули такого значного поширення в усьому світі, що були об'єднані у захворювання, асоційовані з атеросклерозом (за винятком ХОЗЛ), або так звані хвороби цивілізації, до переліку яких увійшли всі зазначені вище патологічні стани. Головними чинниками їх розвитку є малорухомий спосіб життя, споживання великої кількості жирів тваринного походження та простих вуглеводів, забруднення довкілля та тютюнокуріння [1, 3]. Всі захворювання, асоційовані з атеросклерозом, крім того, є компонентами метаболічного синдрому. Метаболічний синдром (МС) — це глобальна хвороба цивілізації та прогресу, яка становить собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння з артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом 2 типу. Ключовим моментом, що пов'язує ХОЗЛ та компоненти МС, є розвиток субклінічного запалення [8].

У наших попередніх дослідженнях виявлено значні порушення в імунному статусі хворих із поєднаною патологією — ХОЗЛ та МС, особливо при III стадії ХОЗЛ. Аналіз скарг, даних

анамнезу продемонстрував у хворих часті герпетичні висипання на губах та шкірі обличчя, які з'являються 6—10 разів на рік, нерідко супроводжують інфекційні загострення ХОЗЛ. У зв'язку з цим було проведено комплексне клініко-імунологічне та вірусологічне обстеження цієї категорії пацієнтів.

Мета роботи — визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС, з ознаками інфікування вірусами групи *Herpesviridae*.

### Матеріали та методи

Обстежено 42 хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС, середній вік яких становив  $(51,3 \pm 4,2)$  року. Основну групу становили 18 осіб з поєднанням ХОЗЛ та МС, інфіковані вірусами *Herpesviridae*. До групи порівняння увійшли 24 пацієнти з ХОЗЛ та МС без герпесвірусної інфекції. Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2007 № 128 [7]. Діагноз МС встановлено на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження у разі виявлення основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (2005) [3]. Контрольну групу становили 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ.

Імунологічне обстеження включало визначення основних та активованих популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їхньої функціональної активності, фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, вмісту в сироватці крові імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, циркуляційних імунних комплексів різної молекулярної маси (ЦІК) та рівня про- та протизапальних цитокінів. Усім хворим було проведено вірусологічне обстеження з визначенням рівня IgG-, IgM-антитіл до ВПГ-1 та ЦМВ, а також визначення антигенів зазначених вірусів у крові і слині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Статистичну обробку даних проведено з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP Excel, а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

### Результати та обговорення

Згідно з даними анамнезу, частота появи елементів герпетичної висипки на шкірі обличчя та слизовій оболонці губ у пацієнтів основної групи становила  $(8,6 \pm 2,5)$  разу на рік, тобто наявний тяжкий перебіг захворювання (більше ніж

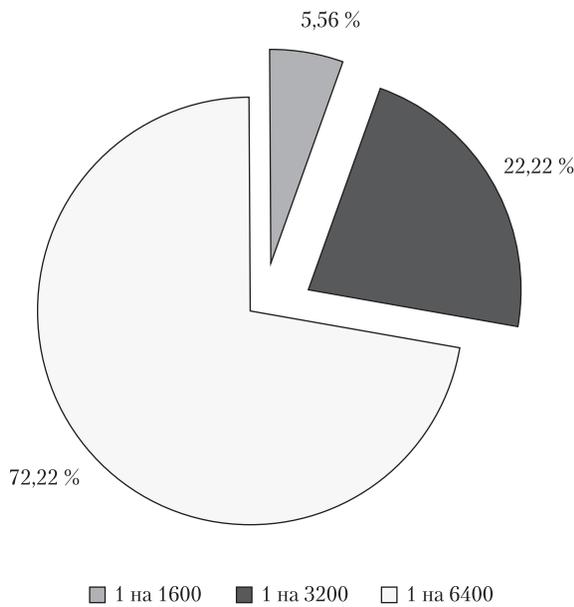


Рис. 1. Рівень IgG-антитіл до ВПГ-1 у сироватці крові хворих основної групи

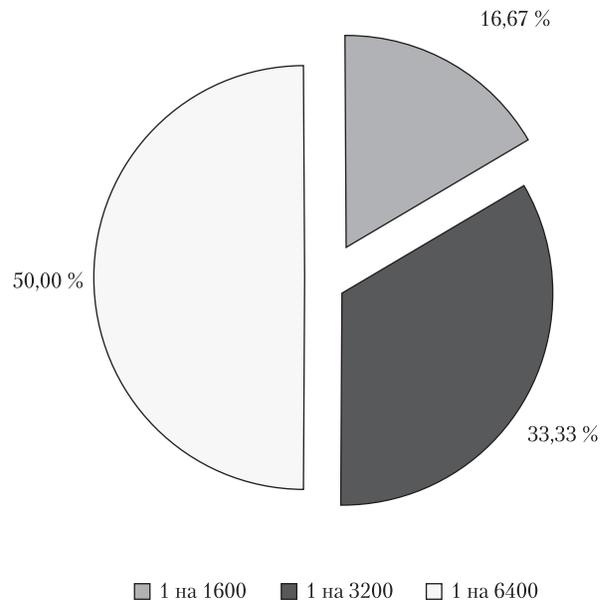


Рис. 2. Рівень IgG-антитіл до ЦМВ у сироватці крові хворих основної групи

6 рецидивів на рік, епізоди рецидивів до 2 разів на місяць), що може зумовлювати значну соціальну дезадаптацію пацієнтів [4].

Під час дослідження активності вірусів родини герпесу в крові пацієнтів основної групи не виявлено активної реплікації вірусів ВПГ-1 та ЦМВ. Проте у 15 хворих (83,3 %) у слині встановлено активну реплікацію ВПГ-1, а у 12 (66,7 %) – ЦМВ. Сам факт виявлення ДНК герпесвірусів у слині не є достатньою підставою для встановлення діагнозу, оскільки можлива безсимптомна персистенція, коли не спостерігаються клінічна симптоматика та органічні ураження [2, 4, 5]. Однак у хворих основної групи під час клінічного обстеження виявлено різні клінічні форми ураження верхніх дихальних шляхів (хронічна лімфаденопатія, хронічний фарингіт, хронічний тонзиліт). За результатами дослідження рівня IgG-антитіл до ВПГ-1 у більшості хворих виявлено високі рівні антитіл IgG до ВПГ-1 (рис. 1).

Одночасно також встановлено високі рівні специфічних IgG-антитіл до ЦМВ (рис. 2). Як видно з рис. 1, 2, переважна кількість хворих мала титри специфічних IgG-антитіл до ВПГ-1 та ЦМВ у максимальних титрах 1 : 6400.

Аналіз рівня специфічних IgM-антитіл до ВПГ-1 виявив їх у мінімальному титрі 1 : 100 в 5 осіб (27,78 %), а IgM-антитіл до ЦМВ також у титрі 1 : 100 в 4 осіб (22,2 %), що зумовлено, на нашу думку, тим, що всі обстеження проведено у фазу ремісії основного захворювання (ХОЗЛ), а

вияви герпетичної інфекції у пацієнтів з'являлися безпосередньо до або під час інфекційного загострення ХОЗЛ.

Основні показники клітинної ланки імунної системи при ХОЗЛ III стадії, поєднаному з МС, та інфікуванні вірусами родини герпесу, представлено в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, у хворих основної групи виявлено вірогідно нижчу відносну кількість CD3<sup>+</sup> та CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів порівняно з показниками групи порівняння відповідно на 17,06 % (p < 0,05) та 22,78 % (p < 0,05). Водночас процентна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів не мала достовірних відмінностей у групах хворих (p > 0,1). У хворих із хронічною персистенцією ВПГ виявлено явище В-лімфоцитозу, вміст CD22<sup>+</sup>-клітин перевищував показник групи порівняння на 30,09 % (p < 0,05) на тлі значного зниження загальної кількості НК-клітин – на 29,21 % (p < 0,05). Суттєві відмінності реєструвалися і в кількісному складі активованих субпопуляцій лімфоцитів: відносний вміст CD 25<sup>+</sup>-лімфоцитів перевищував аналогічний показник групи порівняння на 29,02 % (p < 0,05), а HLA-DR<sup>+</sup>-клітин – відповідно на 20,49 % (p < 0,05), активованих лімфоцитів, що експресують FAS-рецептор та готові вступити в апоптоз, – на 57,73 % (p < 0,05).

Отже, хронічна персистентна інфекція ВПГ та ЦМВ виявляється подальшими порушеннями в клітинній ланці імунної системи – дефіцитом Т-лімфоцитів, переважно Т-хелперів, НК-клітин

Таблиця 1. Рівень основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, інфікованих вірусами родини герпесу (M ± m)

Імунологічний показник	Основна група (n = 18)	Група порівняння (n = 24)	Контрольна група (n = 35)
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	41,8 ± 1,73*	50,4 ± 1,28*•	65,85 ± 6,55
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	26,1 ± 1,15*	33,8 ± 1,72•	33,23 ± 3,90
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	10,8 ± 1,06*	12,6 ± 1,03*	21,50 ± 2,01
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,36 ± 0,12*	2,68 ± 0,15*	1,55 ± 0,29
CD22 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	52,3 ± 1,84*	40,2 ± 1,65*•	24,03 ± 1,50
CD16 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	12,6 ± 1,04*	17,8 ± 1,41•	18,85 ± 2,30
CD25 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	24,9 ± 1,16*	19,3 ± 1,02*•	8,96 ± 0,39
HLA-DR <sup>+</sup> -лімфоцити,%	28,7 ± 1,05*	23,82 ± 1,21*•	12,3 ± 1,27
CD95 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	15,41 ± 0,32*	9,77 ± 0,23*	3,04 ± 0,09
CD54 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	19,8 ± 0,93*	19,4 ± 1,05*	11,07 ± 1,65

Примітка. \*Вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); •вірогідність різниці показника між групами (p < 0,05); n — кількість хворих.

при підвищеному вмісті В-лімфоцитів та Т- і В-лімфоцитів з раннім та пізнім маркером активації. Водночас не виявлено вірогідної різниці у кількості CD54<sup>+</sup>-клітин, які експресують молекулу адгезії ICAM-1.

Показники функціональної активності імунокомпетентних клітин наведено в табл. 2. У хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС, із хронічною персистентною інфекцією ВПГ-1 та ЦМВ були підвищеними показники спонтанної та стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів порівняно зі значеннями контрольної групи (p < 0,05) та групи порівняння. Це зумовлено сумарним стимулювальним впливом бактеріальних агентів, які є індукторами загострень ХОЗЛ, антигенів ушкодженого ендотелію судин та високим вмістом патогенних фракцій ліпідів, а також постійним впливом вірусів.

Значний негативний вплив мала тривала персистенція ВПГ та ЦМВ і на показники фагоцитарної активності нейтрофілів. Так, в основній групі пацієнтів показник фагоцитарного числа був меншим у 2,21 разу (p < 0,05) за значення у здорових, а фагоцитарного індексу — на 44,53 % (p < 0,05). У групі порівняння ці величини були нижчими від значень контрольної групи відповідно в 1,91 разу (p < 0,05) та на 32,37 % (p < 0,05).

У хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, тривала персистенція та антигенна стимуляція грамнегативними та внутрішньоклітинними бактеріями призводила до значного посилення метаболічної активності нейтрофілів, при цьому показник НСТ-тесту перевищував значення контрольної групи на 180,73 % (p < 0,05), а в пацієнтів із персистенцією ВПГ та ЦМВ внаслідок специфічної супресивної дії вірусу цей показник знижувався до значень у здорових, що свідчить про значне

Таблиця 2. Показники функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, та інфікованих ВПГ і ЦМВ (M ± m)

Імунологічний показник	Основна група (n = 18)	Група порівняння (n = 24)	Контрольна група (n = 35)
РБТЛ спонтанна, %	3,46 ± 0,11*	3,08 ± 0,05*•	1,76 ± 0,21
РБТЛ із ФГА, %	94,38 ± 2,53*	87,27 ± 2,39•	80,0 ± 4,70
Фагоцитарне число	2,94 ± 0,09*	3,41 ± 0,12*•	6,50 ± 0,60
Фагоцитарний індекс, %	38,76 ± 2,64*	47,21 ± 2,75*•	69,80 ± 7,20
НСТ-тест, спонтанний, %	23,75 ± 1,42	39,20 ± 2,5*•	21,69 ± 2,4

Примітка. \*Вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); •вірогідність різниці показника між групами (p < 0,05); n — кількість хворих.

Таблиця 3. Сироватковий рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, інфікованих ВПГ-1 та ЦМВ (М ± m)

Імунологічний показник	Основна група (n = 18)	Група порівняння (n = 24)	Контрольна група (n = 35)
ФНП-α, пг/мл	175,12 ± 8,5*	142,37 ± 6,1*•	42,3 ± 4,9
ІЛ-1β, пг/мл	162,39 ± 7,8*	126,86 ± 5,2*•	39,42 ± 4,5
ІЛ-6, пг/мл	70,28 ± 3,7*	69,49 ± 2,4*	10,31 ± 2,3
ІЛ-4, пг/мл	13,43 ± 1,1*	12,61 ± 0,96*	25,42 ± 3,3
ІЛ-8, пг/мл	38,29 ± 1,8*	36,57 ± 1,1*	12,7 ± 1,5

Примітка. \* Вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); • вірогідність різниці показника між групами (p < 0,05); n — кількість хворих.

виснаження механізмів неспецифічного захисту імунної системи.

Дослідження сироваткової концентрації основних класів імуноглобулінів виявило, що вміст ІgG в основній групі хворих був підвищеним і становив (17,65 ± 0,78) г/л, показник здорових — (12,68 ± 1,42) г/л (p < 0,05), ІgM — (1,68 ± 0,11) та (0,98 ± 0,09) г/л (p < 0,05), а ІgA — (1,04 ± 0,06) та (1,52 ± 0,19) г/л (p < 0,05). В основній групі хворих з ВПГ були вірогідно вищі значення сироваткової концентрації ІgG та ІgM порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ та МС без ВПГ.

Сироваткова концентрація ЦІК у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, інфікованих ВПГ-1 та ЦМВ, представлена на рис. 3.

Встановлено, що супутня герпетична інфекція призводить до надлишкового утворення патогенних ЦІК середнього та малого розмірів за вірогідного зменшення рівня фізіологічних ЦІК великого розміру. Так, вміст патогенних ЦІК малого розміру в групі порівняння вірогідно перевищував значення здорових у 4,96 разу (p < 0,05), а в основній групі — у 6,16 разу (p < 0,05). Отже, надмірна антигенна стимуляція імунної системи як вірусно-бактеріальними агентами, так і автоантигенами, яка спостерігається у хворих основної групи, виявляється вираженим дисбалансом сироваткової концентрації ЦІК, що свідчить про автоімунні реакції та, безумовно, є показанням для призначення імунокоригувальних препаратів цим хворим.

Як видно з табл. 3, у хворих основної групи в сироватці крові виявлено вірогідно вищі показники ІЛ-1β та ФНП-α відповідно на 28,07 % (p < 0,05) та 23,24 % (p < 0,05) порівняно з показниками групи порівняння, що відображає ключову роль цих прозапальних цитокінів в ініціації та підтримці запального процесу вірусно-бактеріальної етіо-

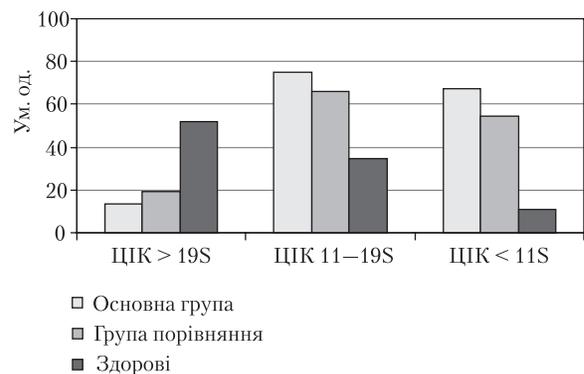


Рис. 3. Рівень ЦІК різного молекулярного розміру в обстежених хворих

логії. Водночас рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 не залежали від супутньої інфекції ВПГ, оскільки переважно їхня роль полягає у формуванні імунних механізмів атеросклеротичного запалення, розвитку дисфункції ендотелію, ремоделюванні міокарда та формуванні запалення у бронхіальному дереві.

### Висновки

1. У хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ, поєданого з МС, виявлено високий ступінь інфікування вірусами родини герпесу — ВПГ-1 та ЦМВ, що відіграють значущу етіологічну роль у виникненні інфекційних загострень ХОЗЛ та тяжких виявах атеросклеротичного системного запального процесу.

2. В імунній системі хворих на ХОЗЛ III стадії, поєдане з МС, інфікованих вірусами родини герпесу, виявлено значні порушення з переважанням виявів імунодефіциту Т-клітинної ланки та НК-клітин, запальним процесом і незначно вираженим автоімунним компонентом.

**Список літератури**

1. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 2 (70).— С. 12—18.
2. Богадельников И.В. Герпесвирусы в организме человека: наказание или благо? // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 1.— С. 12—15.
3. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: методичні рекомендації.— К., 2009.— 40 с.
4. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Сарсания Ж.Ш. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых // Лечащий врач.— 2006.— № 9.— С. 8—13.
5. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей.— СПб; М., 2004.— 168 с.
6. Латышева Т.В., Хутиева Л.М. Герпесвирусная инфекция в конце XX века / ГНЦ РФ Институт иммунологии МЗ РФ.— М., 2006.— 72 с.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».— К., 2007.— 146 с.
8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. I. ХОБЛ и поражения сердечнососудистой системы.— М.: Медицина, 2008.— 345 с.

С.А. Бычкова<sup>1</sup>, В.И. Степаненко<sup>2</sup>, Н.Г. Бычкова<sup>2</sup>, Н.Ю. Сенишин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Украинская военно-медицинская академия, Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>3</sup>ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

## Роль герпетической инфекции в прогрессировании сочетанной соматической патологии: хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома

**Цель работы** — изучить особенности клеточного и гуморального звена иммунной системы у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) III стадии, сочетанным с метаболическим синдромом (МС), и признаками инфицирования вирусами семейства *Herpesviridae*.

**Материалы и методы.** Обследовано 42 больных ХОЗЛ III стадии, сочетанным с МС, средний возраст которых составил (51,3 ± 4,2) года, из них у 18 лиц установлено сочетание ХОЗЛ и МС, а также инфицирование вирусами *Herpesviridae*. Группу сравнения составили 24 пациента с ХОЗЛ и МС без признаков герпесвирусной инфекции. Всем больным было проведено определение антигенов вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го типа и цитомегаловируса (ЦМВ) в крови и слюне, титра специфических IgG- и IgM-антител к ВПГ 1-го типа и ЦМВ, комплексное иммунологическое обследование с изучением показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы, цитокинового статуса.

**Результаты и обсуждение.** При исследовании активности вирусов семейства герпеса в крови пациентов основной группы не выявлено активной репликации вирусов ВПГ 1-го типа и ЦМВ, у 15 больных (83,3 %) обнаружена активная репликация ВПГ 1-го типа, а у 12 (66,7 %) — ЦМВ. У всех пациентов основной группы отмечено тяжелое течение герпесвирусной инфекции с частотой обострений более 6 раз в год. В иммунном статусе больных основной группы наблюдался иммунодефицит с преимущественным поражением Т-клеточного звена иммунной системы и НК-клеток, достоверное повышение относительного числа Т- и В-лимфоцитов с ранним и поздним маркерами активации на фоне аутоиммунных проявлений и воспалительных изменений в периферической крови.

**Выводы.** Хроническая персистирующая инфекция ВПГ 1-го типа и ЦМВ обуславливает тяжелое течение ХОЗЛ, сочетанного с МС, индуцирует развитие инфекционных обострений ХОЗЛ и более выраженные проявления системного воспаления при атеросклерозе как морфологическом субстрате МС.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хроническое обструктивное заболевание легких, метаболический синдром.

S.A. Bychkova<sup>1</sup>, V.I. Stepanenko<sup>2</sup>, N.G. Bychkova<sup>2</sup>, N.Yu. Senyshyn<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

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

<sup>3</sup>SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

## The role of herpetic infection in the combined somatic pathology progression: chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome

**The aim** of this study was the investigation of cell and humoral immunity's peculiarities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage III combined with metabolic syndrome (MS) and Herpesviridae infection.

**Materials and methods.** We examined 42 patients with COPD stage III, combined with MS, mean age ( $51.3 \pm 4.2$ ) years, including 18 persons with the combination of COPD and MS accompanied by Herpesviridae virus infection. The comparison group consisted of 24 patients with COPD and MS without signs of herpes infection. All patients underwent identification of antigens of herpes simplex virus (HSV) type 1 and cytomegalovirus (CMV) in the blood and saliva, titer of specific IgG- and IgM-antibodies to HSV type 1 and CMV, complex immunological study with detection of cell and humoral immunity indexes and cytokine level.

**Results and discussion.** The study of the activity of the herpes virus family in the blood of patients of the main group did not reveal any active viral replication of HSV type 1 and CMV; 15 patients (83.3 %) had active replication of HSV type 1, and 12 (66.7 %) had CMV. All patients of the main group had heavy herpes virus infection with a frequency of exacerbations more than 6 times per year. In the immune status of the main group, we observed secondary immunodeficiency, mainly affecting T-cell immunity and NK-cells, a significant increase in the relative number of T- and B-lymphocytes with early and late activation markers at the background of autoimmune manifestations and inflammatory changes in the peripheral blood.

**Conclusions.** Chronic persistent infection with HSV type 1 and CMV causes severe course of COPD combined with MS, induces development of infectious exacerbations of COPD and more severe manifestations of systemic inflammation in atherosclerosis as the morphological substrate of MS.

**Key words:** herpetic infection, Herpes simplex virus, cytomegalovirus, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome.

---

**Дані про авторів:**

**Бичкова Світлана Анатоліївна**, к. мед. н., доцент кафедри військової терапії Української військово-медичної академії 03049, м. Київ, вул. Курська, 13-а. E-mail: svetlana\_bichkova@yahoo.com

**Степаненко Віктор Іванович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Бичкова Ніна Григорівна**, д. біол. н., проф., гол. наук. співр. лабораторії імунології Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Сенишин Наталія Юліанівна**, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету

Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Патогенетична роль імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі

У статті наведено аналіз результатів новітніх досліджень щодо ролі комплексу імунологічних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі.

На сьогоднішній день значення в патогенезі псоріазу відводиться концепції імунологічних реакцій, пов'язаних з генетичною складовою. Подальші поглиблені дослідження у відповідному напрямку сприятимуть отриманню новітніх даних щодо нез'ясованих ланок у ланцюгу патогенезу псоріазу та розробленню удосконалених високоефективних методів терапії. Крім цього, своєчасне виявлення порушень показників рівня ряду медіаторів імунної відповіді, які беруть участь у формуванні імунного запалення у ділянках шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, зокрема цитокінів, важливе для проведення терапевтичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку клінічного загострення псоріазу та подовження терміну ремісії цього дерматозу.

## Ключові слова

Псоріаз, патогенез, формування місцевого запального процесу, цитокіновий статус.

## Сучасні погляди на етіологію і патогенез псоріазу

Псоріаз є одним з найпоширеніших дерматозів і становить одну з актуальних проблем сучасної дерматології. Поширеність псоріазу в різних країнах світу коливається від 0,1 до 3 % загальної популяції, а в структурі патології шкіри питома вага цього дерматозу становить 8–15 % [2].

Останніми десятиріччями спостерігається зростання рівня захворюваності на псоріаз, зокрема і в Україні. Означилася також тенденція «омолодження» контингенту хворих на псоріаз, а також більш тяжкого клінічного перебігу цього дерматозу з резистентністю до загальноприйнятих методів терапії [2, 7].

Псоріаз вважається системним захворюванням організму, що супроводжується функціональними та органічними змінами органів і систем, зокрема травного каналу, гепатобіліарної, серцево-судинної систем.

Незважаючи на численні дослідження, етіологія псоріазу залишається нез'ясованою, не вирішене також питання патогенезу цього дерматозу. Сьогодні псоріаз розглядають як хронічний мультифакторний дерматоз, у патогенезі якого провід-

на роль належить імунологічним порушенням та генетичній складовій [8, 24].

## Новітні дані щодо складових та характеристики патологічного процесу при псоріазі

Головними складовими патологічного процесу при псоріазі визнано: імунне запалення, що супроводжується активацією Т-лімфоцитів, надмірною продукцією медіаторів імунної відповіді — цитокінів (інтерферону гамма (ІФН- $\gamma$ ), фактора некрозу пухлин альфа (ФНО- $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ) — 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 23); порушення диференціювання кератиноцитів, а також надлишковий ангиогенез та вазодилатація в дермі [9, 10, 38].

Літературні дані щодо рівня ІФН- $\gamma$  у сироватці крові хворих на псоріаз є суперечливими. Деякі дослідники виявили підвищення цього показника, а інші — його зниження або несуттєву зміну порівняно з практично здоровими [20, 54]. Крім того, деякі автори зазначають, що рівень ІФН- $\gamma$  у сироватці крові хворих на псоріаз був у 15 разів, а в інтерстиціальній рідині — у 17 разів вищим, ніж у контрольній групі. Підвищення показників ІФН- $\gamma$  корелювало з

тяжкістю клінічної картини захворювання. Також встановлено значне зниження ІФН- $\gamma$  у сироватці крові хворих на псоріаз після лікування циклоспорином А і значно менше зниження — після лікування метотрексатом. Аналогічним чином було встановлено, що експресія ІЛ-12, ІЛ-18 і ІЛ-23 у шкірі з псоріатичною висипкою, зважаючи на індуктор ІФН- $\gamma$ , зменшувалася після застосування вузькосмугової терапії ультрафіолетом спектра В [14].

Дані щодо показників ІФН- $\gamma$  у шкірі хворих на псоріаз є суперечливими. Окремі дослідники виявили різні результати щодо активності ІФН- $\gamma$  у псоріатичних шкірних ураженнях та у шкірі без уражень. У зв'язку з цим ці автори припускають, що отримані результати підтверджують гіпотезу про місцеве продукування цитокінів, які походять з Т-клітин, зокрема і ІФН- $\gamma$  [4].

ІФН- $\gamma$  продукується в організмі переважно тільки в разі патології, зокрема травми, інфекції, злоякісних новоутворень та аутоімунних реакцій. На відміну від інтерферонів першого типу ІФН- $\gamma$  вважається більш важливим як імунорегулятор, ніж як антивірусний засіб. ІФН- $\gamma$  регулює клітинну активність, є відповідальним практично за всі фази імунної та запальної реакції: активацію, ріст та диференціацію Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів, клітин природних кілерів та інших типів клітин (ендотеліальні та фібробласти) [16, 48]. ІФН- $\gamma$  сприяє збільшенню кількості різних прозапальних факторів — ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-15, ФНП, інтерфероніндукованого білка-10, індукованої NO-синтетази, каспази-1. Крім цього, ІФН- $\gamma$  спричиняє також цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів та натуральних кілерів і, таким чином, виявляє антипроліферативну дію [1, 3, 4, 16, 48].

Дослідники стверджують, що ІФН- $\gamma$ , який виявляється в ураженій псоріатичною висипкою шкірі, продукується місцево, а не надходить з периферичної крові [1, 5, 6].

Особливу увагу в патогенезі псоріазу привертає вивчення небезпечних клітин та продуктів їх метаболізму. Опасисті клітини відіграють важливу роль при запаленні: вони регулюють активацію та накопичення еозинофілів. Ці потужні гранульовані клітини часто першими реагують на випробування антигеном та ініціюють імунну реакцію [1]. На своїй поверхні вони мають субодиночку  $\alpha$ -рецептора IgE високої спорідненості; перехресне зв'язування субодиночки  $\alpha$ -рецептора IgE високої спорідненості поверхневим IgE та антигеном спричиняє швидке виділення медіаторів запалення (гістаміну, протеаз, метаболітів арахідонової кислоти (наприклад, простагландинів та лейкотрієнів) і

хемотаксичних молекул). Опасисті клітини виділяють медіатори, які впливають на еозинофіли, зокрема ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-13, ФНП- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (ГМ-КСФ), триптазу, еотаксини та інші [1, 2].

Встановлено, що у хворих на псоріаз значна кількість небезпечних клітин інфільтрує ділянки шкіри, уражені псоріатичною висипкою. У псоріатичних шкірних ураженнях майже 70 % небезпечних клітин містять ІФН- $\gamma$ . Висловлено думку про те, що під час розвитку псоріазу небезпечні клітини сприяють накопиченню нейтрофілів завдяки продукуванню ФНП- $\alpha$  і ІЛ-8. Опасисті клітини і кератиноцити також індують ангіогенез, продукуючи ІЛ-8 і фактор росту судинного ендотелію [1, 19].

У дослідженнях було встановлено посилений синтез ФНП у ділянках шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, порівняно з ділянками шкіри цих пацієнтів без псоріатичних уражень, а також порівняно з ділянками шкіри у практично здорових людей. Джерелом ФНП є кератиноцити, епідермальні клітини Лангерганса і макрофаги. Накопичений в результаті надмірної експресії ФНП локалізується в епідермісі та навколо верхніх кровоносних судин шкіри [1, 5, 6].

У численних дослідженнях автори виявили підвищення рівнів ФНП у плазмі крові хворих на псоріаз з прогресуючою стадією шкірного запального процесу. Продемонстровано, що мононуклеарні клітини периферичної крові хворих на псоріаз синтезують *in vitro* вищі рівні ФНП порівняно з мононуклеарними клітинами периферичної крові практично здорових добровольців. Крім цього, встановлено, що навіть підвищене продукування ФНП мононуклеарними клітинами периферичної крові у хворих на псоріаз у стадії ремісії було значно нижчим, ніж у хворих із прогресуючою стадією шкірного псоріатичного процесу. Виявлено також, що рівні ФНП у плазмі та сироватці крові при псоріазі були достовірно нижчими, ніж в інтерстиціальній рідині, що свідчить про локальне продукування цього цитокіна [1, 2, 4–6].

Кератиноцити є основним джерелом ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ , які зберігаються у шкірі у вигляді частинок-попередників. Моноцити/макрофаги, активовані ендотеліальні клітини, фібробласти та клітини Лангерганса є додатковими джерелами ІЛ-1. ІЛ-1 є прозапальним цитокіном, що стимулює вироблення ІЛ-2 і ІФН- $\gamma$  за допомогою активованих Т-клітин. ІЛ-1 активує нейтрофіли, моноцити, еозинофіли і базофіли, ініціює продукцію ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-8 макрофагами та забезпечує стимулювання синтезу ІЛ-1. ІЛ-1

сприяє проліферації В-лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів та тромбоцитів [18]. Нормальні кератиноцити не містять біологічно активну форму інтерлейкіну-1 $\beta$ -перетворювального ферменту, і майже вся активність ІЛ-1 у здоровому епідермісі забезпечується активністю ІЛ-1 $\alpha$ . У здоровому епідермісі виявляються значно вищі рівні ІЛ-1 $\alpha$ , ніж рівні ІЛ-1 $\beta$ . Сучасні дослідження демонструють, що показники ІЛ-1 $\alpha$  у псоріатичних шкірних ураженнях знижені, а ІЛ-1 $\beta$  підвищені порівняно зі здоровою шкірою без уражень [1–4]. Рівні ж сироваткових ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  є низькими як у хворих на псоріаз, так і у практично здорових людей. Мононуклеарні клітини периферичної крові хворих на псоріаз у стаціонарній стадії виробляють нижчі рівні ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ , ніж відповідні клітини, одержані від хворих у прогресуючій стадії. Разом з тим у пацієнтів з прогресуючою і стаціонарною стадіями псоріатичного процесу рівні відповідних цитокінів вищі, ніж у практично здорових людей. Вироблення ІЛ-1 $\beta$  мононуклеарними клітинами периферичної крові хворих на псоріаз позитивно корелювало з тяжкістю цього дерматозу. Вищі рівні ІЛ-1 $\beta$  в інтерстиціальній рідині псоріатичного ураження порівняно з їх рівнем у сироватці крові підтверджують гіпотезу про локальне вироблення цитокінів у псоріатичних ураженнях [1, 5, 6].

Є повідомлення про дуже низьку експресію або відсутність експресії ІЛ-4 і високі рівні ІФН- $\gamma$  та ІЛ-2, але низькі рівні ІЛ-10 і ІЛ-4 у псоріатичних ураженнях. Також наводяться підтвердження щодо негативного зворотного зв'язку продукування ІЛ-4. Стимульовані фітогемаглютиніном мононуклеарні клітини периферичної крові хворих з активною формою псоріазу продукують високі рівні ІЛ-2, але не продукують ІЛ-4 [5].

Встановлено, що ІЛ-4 виявляє плейотропний вплив на імунну систему і може безпосередньо пригнічувати запалення, опосередковане Т-хелперами першого типу. Крім того, ІЛ-4 спричиняє ріст і хемотаксис фібробластів людини і стимулює продукування ІЛ-6, білків позаклітинного матрикса, фактора міжклітинної адгезії І. Він регулює експресію молекул адгезії судинного ендотелію першого типу на ендотеліальних клітинах людини та інтегрину VLA-4 на Т-клітинах і еозинофілах [14, 26, 27, 34].

Також активовані Т-клітини у псоріатичних ураженнях виробляють цитокіни Т-хелперів першого типу, включаючи ІЛ-2 та ІФН- $\gamma$  [52, 61]. ІЛ-2 є найсильнішим фактором росту для Т-клітин, головним чином цитотоксичних, рідко — хелперів і супресорів. ІЛ-2 також стимулює

активність і проліферацію натуральних клітин-кілерів, моноцитів і макрофагів, стовбурових клітин кісткового мозку, лімфокінактивованих клітин-кілерів та лімфоцитів, диференціацію В-клітин. ІЛ-2 також стимулює продукування ІФН- $\gamma$ , ФНП, ІЛ-6, рецепторів ІЛ-2 (ІЛ-2R) і самопродукування ІЛ-2. Відомо, що цитокіни Т-хелперів другого типу, зокрема ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-11, пригнічують активність Т-хелперних клітин першого типу [61]. ІЛ-4 зменшує продукування багатьох прозапальних цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП. Крім того, у псоріатичному епідермісі виявляється надмірна експресія рецептора ІЛ-4. Це може бути результатом фізіологічної схильності до розвитку механізмів зворотного зв'язку у відповідь на хронічне запалення шкіри і гіперпроліферацію клітин [6, 61].

Одним з важливих цитокінів є ІЛ-6, що забезпечує ріст та диференціацію дермальних і епідермальних клітин [30]. Кератиноцити, а також моноцити продукують ІЛ-6 [30, 56]. Подразнення шкіри може спричинити продукування ІЛ-6, що стимулює специфічний рецептор ІЛ-6 і, зрештою, запускає епідермальну гіперпроліферацію при псоріазі. ІЛ-1 та ФНП активують продукування ІЛ-6 кератиноцитами. Висловлювалися думки про те, що феномен Кебнера може бути результатом підвищеної активності ІЛ-6 та його рецептора при псоріазі [6, 30].

Підвищені показники ІЛ-6, його рецептора та їхніх мРНК (мРНК ІЛ-6 і мРНК рецептора ІЛ-6) спостерігалися у вогнищах псоріатичних уражень. Дермальні фібробласти та запальні клітини вважаються основним джерелом ІЛ-6 у псоріатичних ураженнях. Вищі рівні ІЛ-6 виявлено у хворих на псоріаз в ділянках шкіри, уражених псоріатичною висипкою, порівняно з ділянками шкіри без псоріатичних уражень, а також у шкірі практично здорових людей. Підвищені показники ІЛ-6 встановлено у сироватці крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії [5, 6]. Разом з тим дані щодо рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих на псоріаз суперечливі. Зокрема, деякі автори не виявили відхилення цього показника від норми, а інші повідомляють про його підвищення та значне підвищення порівняно з практично здоровими людьми [55].

Встановлено, що загальноприйняті засоби та методи терапії псоріазу, зокрема призначення системних кортикостероїдів, фототерапії і метотрексату, сприяють нормалізації рівнів ІЛ-6. Водночас рівні ІЛ-6 у сироватці крові хворих на псоріаз у стаціонарній стадії були значно вищими, ніж у пацієнтів з регресуючою стадією та контрольній групі. Показники рецептора ІЛ-6 демонструють зворотну тенденцію [55].

ІЛ-7 є плейотропним цитокином, який відіграє вагомую роль у розвитку та диференціації Т- і В-лімфоцитів. Разом з тим ІЛ-7 регулює виживання, проліферацію та цитотоксичність мейозу Т-клітин на периферії. Крім того, ІЛ-7 разом з ІЛ-2 і ІЛ-12 може спричиняти синтез ІФН- $\gamma$ . Водночас не було виявлено кореляції між рівнями ІЛ-7 та тяжкістю клінічного перебігу псоріазу [62]. Не встановлено також зниження показників ІЛ-7 у хворих на псоріаз після проведення лікування з досягненням терапевтичного ефекту, що свідчить про те, що цей цитокин не можна розглядати як маркер активності псоріазу.

Окремі дослідники встановили підвищення у 10–20 разів рівня ІЛ-8 у культурах кератиноцитів, взятих у хворих на псоріаз з ділянок ураженої псоріатичною висипкою шкіри та з ділянок шкіри у відповідних пацієнтів без псоріатичного ураження, порівняно з культурами кератиноцитів шкіри практично здорових людей. ІЛ-8 стимулює хемотаксис та дегрануляцію нейтрофілів (поліморфноядерних нейтрофілів), спричиняє ангиогенез та виявляє вплив на кілька функцій кератиноцитів, зокрема і експресію рецепторів антигенів лейкоцитів людини HLA-DR, хемотаксис та проліферацію [31]. Дослідники вказують на те, що кератиноцити при псоріазі є основним джерелом ІЛ-8 [53]. Продемонстровано суттєве підвищення продукування ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах периферичної крові хворих на псоріаз порівняно з пацієнтами контрольної групи. Таке підвищення чітко корелювало з тяжкістю клінічної картини псоріазу, а також з реакцією на лікування [53].

За результатами імуногістохімічних досліджень встановлено низькі показники ІЛ-10 у ділянках шкірних псоріатичних вогнищ, ІЛ-10 діє як протизапальний цитокин, стимулюючи продукування цитокинів другого типу та антагоністів рецептора ІЛ-1. Він пригнічує диференціювання незрілих Т-лімфоцитів до клітин Т1-лінії диференціювання і блокує продукування цитокинів першого типу Т-хелперами першого типу, кератиноцитами, моноцитами та макрофагами [49]. Основний ефект системної імунодепресії, що запускається під час лікування псоріазу шляхом застосування УФ-випромінювання, можна пояснити стимуляцією продукування ІЛ-10 кератоцитами. Рівні ІЛ-10 у сироватці крові хворих на псоріаз були або нижче межі виявлення, або такими самими, як і у пацієнтів контрольної групи. Встановлено цілковиту відсутність експресії рецепторів ІЛ-10 на кератиноцитах у псоріатичних ураженнях. Це явище неминуче призводить до зникнення активності

ІЛ-10 у псоріатичних бляшках та активації Т-хелперних клітин першого типу. Результати клінічних досліджень засвідчили, що підшкірні ін'єкції рекомбінантного ІЛ-10 людини знижують рівні цитокинів Т-хелперів першого типу та спричинюють клінічну ремісію псоріазу. Численні дослідження демонструють ефективність рекомбінантного ІЛ-10 людини, зокрема щодо спаду активності шкірного псоріатичного процесу та досягнення тривалих періодів клінічної ремісії [22, 45, 58]. Клінічні ремісії псоріазу після застосування ІЛ-10, імовірно, є результатом підвищення рівнів ІЛ-4 [13].

Підвищення показників рівня ІЛ-11 встановлено у надосадовій рідині після центрифугування біоптатів, взятих зі шкіри у ділянках псоріатичних уражень. ІЛ-11 виявляє протизапальну дію, діє безпосередньо на макрофаги, знижує продукування прозапальних цитокинів, зокрема ФНП, ІЛ-1 $\beta$ , субоддиниці р40 ІЛ-12, ІЛ-6 і азоту оксид. ІЛ-11 знижує як продукування ІФН- $\gamma$ , так і експресію молекули міжклітинної адгезії, а також підвищує продукування ІЛ-4 [28, 36]. Крім того, ІЛ-11 пригнічує продукування ІФН- $\gamma$  та підвищує продукування ІЛ-4 і ІЛ-5 і також призводить до індукції відповіді Т-хелперів другого типу [25]. У дослідженні, коли рекомбінантний ІЛ-11 людини вводили підшкірно, індекс площі і тяжкості клінічної картини псоріазу покращувався на 20–80 %. Клінічна реакція на терапію рекомбінантним ІЛ-11 людини пов'язується зі зниженим продукуванням прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП, ІФН- $\gamma$ , ІЛ-8 і ІЛ-12), зниженими рівнями індукцйбельної NO-синтетази, кластера диференціювання CD8 і мРНК кератину K16 та підвищеною експресією ендогенного ІЛ-11 [25]. Здатність рекомбінантного ІЛ-11 людини модулювати продукування цитокинів активованими Т-лімфоцитами, що мають поверхневий білок CD4<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup> Т-клітини), може забезпечувати ефективність ІЛ-11 у лікуванні псоріазу [17].

Клітини Лангерганса, моноцити і макрофаги є імовірними джерелами підвищення рівня ІЛ-12 у псоріатичних бляшках [63]. ІЛ-12 впливає на проліферацію, функцію і цитотоксичну активність Т-лімфоцитів та натуральних кілерів і стимулює продукування ІФН- $\gamma$  та ФНП [57], а також стимулює ангиогенез, посилює резистентність до різних бактеріальних інфекцій та інфікування паразитами і виявляє потужну протипухлинну дію [49]. Крім цього, ІЛ-12 стимулює диференціювання Т-клітин до Т-хелперних клітин першого типу та безпосередньо індукує контакт Т-хелперів першого типу з антигенпрезентувальними клітинами, запускаючи продуку-

вання ІФН- $\gamma$  і гранулоцитарно-макрофагового і колоніестимулювального фактора. Окремі дослідники встановили підвищені рівні субодиноці р40 інтерлейкіну 12 у ділянках шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, порівняно з нормальною шкірою [39]. Експресія гетеродимера р70 ІЛ-12 (ІЛ-12р70) головним чином спостерігалася лише в термальних мононуклеарних клітинах і не виявлялася в кератиноцитах. Підвищену експресію ІЛ-12р70 у псоріатичних ураженнях встановлено переважно в дендритних клітинах, макрофагах, нейтрофілах і численних поліморфоядерних лейкоцитах з поверхневим білком CD15<sup>+</sup>. У подальших дослідженнях нестимульовані кератиноцити у ділянках шкіри із псоріатичною висипкою містили мРНК субодиноці р40 ІЛ-12/ІЛ-23 [56]. Дані щодо рівнів ІЛ-12 у сироватці крові хворих на псоріаз є суперечливими. Окремі автори повідомляють про нижчі або такі самі рівні ІЛ-12 у сироватці крові хворих на псоріаз, як і у сироватці крові практично здорових пацієнтів контрольної групи [12, 32, 42, 60].

Дослідження моноклональних антитіл до субодиноці, які поділяють між собою ІЛ-12 і ІЛ-23, виявили перспективні результати, зокрема щодо достатньо високої терапевтичної ефективності без побічних ефектів відповідної терапії псоріазу [64].

Експресію ІЛ-17 не виявлено в ділянках шкіри без псоріатичної висипки хворих, але вона реєструвалася у псоріатичних ураженнях [44]. Встановлено, що ІЛ-17 стимулює продукування ІЛ-6, ІЛ-8, ГМ-КСФ і простагландину E2 в епітеліальних, ендотеліальних клітинах і фібробластах. Доведено, що ІЛ-17 у кератиноцитах індуктує експресію молекули міжклітинної адгезії 1, діючи безпосередньо або в комбінації з ІФН- $\gamma$ , ІЛ-4 і ФНП [11] та сприяє інфільтрації, утриманню й активації лейкоцитів в епідермісі за допомогою цих молекул [11, 33]. ІЛ-17 активує макрофаги для продукування ФНП, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12 і рецептора ІЛ-1 $\alpha$ . Крім того, ІЛ-17 посилює мейоз дендритних клітин. Дані останніх досліджень показали, що мРНК ІЛ-17 експресується на клонах Т-лімфоцитів з поверхневими білками CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>, одержаних із псоріатичної шкіри з ураженнями, що свідчить про велику кількість цитокінів ІЛ-17 у псоріатичному вогнищі [65]. Вважається, що Т-хелпери 17 мають ключове значення у патогенезі різних хронічних запальних захворювань, які раніше класифікувалися як захворювання, опосередковані Т-хелперами першого типу [29, 43]. Проте немає даних про можливість клінічного застосування встановлених механізмів блокади ІЛ-17.

Надмірне продукування ІЛ-18 характерне для псоріатичного процесу. ІЛ-18 виявляє захисну дію, особливо при запальних, інфекційних та автоімунних захворюваннях. Надмірне продукування ІЛ-18 стимулює накопичення дендритних клітин у ділянках запалення. ІЛ-18 разом з ІЛ-12 запускає продукування ІФН- $\gamma$  в багатьох імункомпетентних клітинах, включаючи натуральні кілери, Т-хелпери та цитотоксичні клітини. В подальшому ІФН- $\gamma$  знижує відповідь Т-хелперів другого типу та посилює відповідь Т-хелперів першого типу, стимулюючи цитотоксичні Т-лімфоцити. Крім того, ІЛ-18 виявляє інгібіторний вплив на ріст пухлин та спричинює продукування ІЛ-4 і ІЛ-13 Т-лімфоцитами, натуральними кілерами, опасистими клітинами та базофілами. Роль ІЛ-18 при псоріазі не повністю з'ясовано. Висловлюються припущення, що ІЛ-18, який продукується кератиноцитами людини, посилює продукування інтерферону при запаленні. Таким чином, ІЛ-18 може бути перспективною метою лікування запальних захворювань, опосередкованих Т-хелперами першого типу, зокрема псоріазу [46, 47, 50]. Експресія ІЛ-18 при псоріазі значно посилюється у надбазальних кератиноцитах [21, 46, 47, 50]. Надмірне продукування ІЛ-18 виявлено у хворих на псоріаз у кератиноцитах суцільного епідермісу з ділянок псоріатичних уражень, а також у базальному шарі епідермісу без псоріатичної висипки порівняно з незначною експресією ІЛ-18 в епідермісі пацієнтів контрольної групи [46]. Деякі автори повідомляють про 6–8-разове підвищення показників рівнів мРНК рецептора ІЛ-18 в епідермісі з ділянок псоріатичних уражень порівняно з ділянками шкіри хворих на псоріаз без уражень, а також зі здоровою шкірою пацієнтів контрольної групи [46, 47]. Загальний рівень білка ІЛ-18 був у 3,5 разу вищим в епідермісі хворих на псоріаз з прогресуючою стадією, ніж у пацієнтів зі стаціонарною стадією дерматозу, а також у осіб з нормальною шкірою.

Окремі дослідники опублікували результати досліджень ІЛ-18 у крові хворих на псоріаз [21]. Зокрема, вказується на підвищені показники рівня ІЛ-18 у плазмі крові хворих на псоріаз порівняно з контрольною групою.

Крім того, вказується, що ІЛ-18 може діяти на ранніх етапах розвитку псоріазу в каскадах реакцій, що не залежать від ІФН- $\gamma$ , зокрема: а) індукція кількох хемокінів у фібробластах і нейтрофілах; б) підвищення адгезії Т-лімфоцитів до лігандів екстрацелюлярного матриксу; в) індукція ангиогенезу; г) індукція хемотаксису в плазматотічних дендритних клітинах, що посилюється у псоріатичних ураженнях. Таким чином, ІЛ-18

може брати участь у регуляції запальних явищ на початкових етапах шляхом сприяння накопиченню та адгезії клітин імунної системи у вогнищах запального процесу. Разом з тим потребують з'ясування інші питання, зокрема ті, які з відповідних механізмів залежні від ІФН- $\gamma$  — відповідають за дію ІЛ-18 на ранніх етапах розвитку псоріатичної бляшки [6].

ІЛ-19 спричинює продукування ІЛ-6 і ФНП моноцитами, які відіграють важливу роль у патогенезі псоріазу [35, 41]. Виявлення осередкової надпапілярної епідермальної експресії ІЛ-19 при псоріазі може свідчити про значення ІЛ-19 у патогенезі цього захворювання [35, 59]. У псоріатичному епідермісі безперервну підвищену експресію ІЛ-19 було виявлено в базальних та надбазальних кератиноцитах [40, 59]. Деякі автори продемонстрували, що в ділянках шкіри з псоріатичними ураженнями відбувається значна експресія генів ІЛ-19 і ІЛ-20. Разом з тим показники рівнів мРНК для цих двох генів у ділянках шкіри з псоріатичною висипкою були сумісними.

За результатами досліджень було встановлено, що під час лікування кальципотріолом або циклоспорином А експресія мРНК ІЛ-19 та ІЛ-20 у псоріатичній шкірі з ураженнями знижувалася одночасно або навіть передувала покращенню гістопатологічної картини. Разом з тим ні експресія ІЛ-19 та ІЛ-20, ні експресія гена їхніх рецепторів не наближалася до нормальних значень. Статистично достовірно нижчі показники рівня ІЛ-19 виявлено у сироватці крові хворих на псоріаз порівняно з практично здоровими добровольцями [41].

Окремі дослідники вказують, що терапія ІЛ-4 призвела до значного зниження рівнів ІЛ-19 у шкірі [26]. В імуногістохімічних дослідженнях також продемонстровано підвищену експресію ІЛ-19 у псоріатичному епідермісі. Розглядається також роль антагоніста ІЛ-19 у клінічній практиці, проте даних про його використання в терапії псоріазу до сьогодні немає [41].

В епідермісі ІЛ-20 може безпосередньо запускати активацію проліферації та диференціації кератиноцитів. Вважається, що ІЛ-20 є аутокринним, а також паракринним фактором, що регулює запальні процеси в шкірі. ІЛ-20 сприяє підвищеній проліферації кератиноцитів і таким чином активує рецептор ІЛ-20, модулює запалення шкіри. Повідомлялося також, що ІЛ-20, який спричинює продукування ІЛ-6 і ФНП у моноцитах, стимулює експресію фактора росту кератиноцитів, ІЛ-6, ФНП і реактивних кисневих часток у Т-клітинах з поверхневим білком CD8<sup>+</sup>. Встановлено нижчі показники рівня ІЛ-20

у сироватці крові хворих на псоріаз порівняно з практично здоровими людьми. Крім того, у хворих на псоріаз не виявлено кореляції між показниками рівня ІЛ-20 у сироватці крові та тяжкістю клінічного перебігу псоріазу. До того ж підвищена експресія ІЛ-20 у псоріатичному епідермісі поверталася до нормального рівня після ефективної вузькосмугової фототерапії УФВ і лікування алекфацептом. Експресія мРНК ІЛ-20 та обох ланцюгів (А і В) рецептора ІЛ-20 підвищується у псоріатичній шкірі порівняно з нормальною шкірою [59]. Посилення експресії мРНК двох субодиниць рецептора ІЛ-20 виявлено в кератиноцитах, а також в ендотеліальних та імунних клітинах.

### **Перспективні шляхи дослідження комплексу імунних факторів, що мають значення у патогенезі псоріазу, та новітні засоби терапії**

На сьогодні ІЛ-20 вважається альтернативним і більш специфічним цільовим засобом у лікуванні псоріазу. Планується використовувати антагоністи ІЛ-20 у терапії псоріазу з двох причин: вони можуть виявляти специфічну цільову дію та пригнічувати проліферацію кератиноцитів. Проте клінічних даних до сьогодні немає.

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що активовані дендритні клітини і Т-лімфоцити відіграють певну роль у патогенезі псоріазу. Каскад реакцій синтезу ІЛ-23 є важливим для запуску розвитку псоріазу, після чого активується ІФН- $\gamma$ . ІЛ-23 є важливим для розвитку імунної реакції Т-лімфоцитів першого типу і переважно впливає на пам'ять Т-клітин під час стимуляції продукування ІФН- $\gamma$  [15, 23, 37, 51]. Крім того, ІЛ-23 відповідає за реакцію цитотоксичних Т-клітин на такі антигени як вірусна ДНК. Результати досліджень свідчать, що ІЛ-23 є ключовим цитокином при запаленні периферичних тканин. ІЛ-23 сприяє також імунногенному виявленню пептидів, які зумовлюють імунологічну толерантність, за допомогою антигенпрезентувальних клітин, що передбачає участь ІЛ-23 у розвитку аутоімунних захворювань. Встановлено також, що ІЛ-23 відрізняється від ІЛ-12, оскільки активує окрему популяцію Т-клітин, що продукують ІЛ-17 як основний ефекторний цитокін. Проте синтез ІЛ-17, опосередкований ІЛ-23, може піддаватися інгібуванню ІЛ-12.

Встановлено, що експресія субодиниць як р40, так і р19 ІЛ-23 була значно вищою у псоріатичній шкірі, ніж у нормальній. Експресія цих двох субодиниць обмежувалась епідермальними клітинами, що свідчить про те, що кератиноцити можуть продукувати ІЛ-23. Сильній запальній

дії ІЛ-23 також сприяють значні запальні інфільтрати (складаються з активованих дендритних клітин) і гіперплазія епідермісу при псоріазі. Тому ІЛ-23 може бути ключовим запальним цитокином при автоімунних та запальних захворюваннях.

У псоріатичних ураженнях виявлено значне збільшення показників ІЛ-23, а також підвищення в понад 10 разів рівня мРНК для субодиниці як р19, так і р40 [39]. Висловлюється думка, що субодиниця р40 ІЛ-23/ІЛ-12 є перспективною терапевтичною метою лікування псоріазу. Вказується, що одноразове внутрішньовенне вливання нейтралізуючого моноклонального антитіла людини до субодиниці р40 ІЛ-12 сприяло регресу псоріатичної висипки. Такий високий терапевтичний ефект пояснюється тим, що руйнування комплексу субодиниці р40 ІЛ-12 з рецептором b1 ІЛ-12 блокує біологічну актив-

ність ІЛ-12, ІЛ-13 та інших цитокинів родини ІЛ-12.

## Висновки

Провідне значення в патогенезі псоріазу відводиться концепції імунологічних реакцій, пов'язаних з генетичною складовою. Подальші поглиблені дослідження у цьому напрямку сприятимуть отриманню даних щодо нез'ясованих ланок у ланцюгу патогенезу псоріазу та розробленню удосконалених високоефективних методів терапії. Своєчасне виявлення порушень показників медіаторів імунної відповіді, які беруть участь у формуванні імунного запалення в ділянках шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, зокрема цитокинів, важливе для проведення терапевтичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку клінічного загострення псоріазу та подовження періоду ремісії.

## Список літератури

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста.— К.: Наукова думка, 2005.— 790 с.
2. Дерматология, венерология: підручник / За ред. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
3. Даниелян Э.Е., Куоян Л.А. Иммунологические сдвиги у больных псориазом // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 3.— С. 51—53.
4. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз.— Екатеринбург, 2001.— 278 с.
5. Катунина О.Р. Иммунологические процессы в коже // Мат. Всерос. конгресса дерматовенерологов.— 2007.— С. 62.
6. Кауфман О.Я. Лейкоциты, базофильные и эозинофильные гранулоциты // Воспаление.— 1995.— С. 137—150.
7. Куц Л.В. Современные аспекты патогенеза псориаза // Запорожский медицинский журнал.— 2011.— Т. 13, № 5.— С. 29—32.
8. Свирид С.Г., Руденко І.Б. Суперантиген при псоріазі: установлені та можливі // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2005.— № 3—4 (8)— С. 144—148.
9. Пашенков М.В. Основные свойства дендритных клеток // Иммунология.— 2001.— № 4.— С. 7—16.
10. Пинсон И.Я. К вопросу о патогенезе псориаза // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2006.— № 2.— С. 24—27.
11. Albanesi C., Scarponi C., Cavani A. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon gamma and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes // J. Invest. Dermatol.— 2000.— Vol. 115.— P. 81—87.
12. Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity // Mediators Inflamm.— 2005.— Vol. 5.— P. 273—279.
13. Asadullah K., Sabat R., Friedrich M. et al. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis // Curr. Drug. Targ. Inflamm. Allergy.— 2004.— Vol. 3.— P. 185—192.
14. Asadullah K., Sterry W., Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology // Clin. Exp. Dermatol.— 2002.— Vol. 27.— P. 578—584.
15. Barrie A.M., Plevy S.E. The interleukin-12 family of cytokines: therapeutic targets for inflammatory disease mediation // Clin. Appl. Imm. Rev.— 2005.— Vol. 5.— P. 225—240.
16. Billiau A., Vandenbroeck K. IFN $\gamma$  / Oppenheim J.J., Feldmann M., editors // Cytokine reference, San Diego: Academic Press.— 2001.— Vol. 1.— P. 641—688.
17. Bozza M., Bliss J.L., Dorner A.J., Trepicchio W.L. Interleukin-11 modulates Th1/Th2 cytokine production from activated CD4<sup>+</sup> T cells // J. Interferon Cytokine Res.— 2001.— Vol. 21.— P. 21—30.
18. Dinarello C.A. The IL-1 family and inflammatory diseases // Clin. Exp. Rheumatol.— 2002.— Vol. 20.— S1—S13.
19. Duan H., Koga T., Kohda F. et al. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis // J. Dermatol. Sci.— 2001.— Vol. 26.— P. 119—124.
20. El. Barnawi N.Y., Ciasuddin A.S.M., Ziu M.M., Singh M. Serum cytokine levels in psoriasis vulgaris // Br. J. Biomed. Sci.— 2001.— Vol. 58.— P. 40—44.
21. Flisiak I., Klepacki A., Chodyncka B. Plasma and scales levels of interleukin 18 in comparison with other possible clinical and laboratory biomarkers of psoriasis activity // Biomarkers.— 2006.— Vol. 11.— P. 194—200.
22. Friedrich M., Docke W.D., Klein A. et al. Immunomodulation by interleukin-10 therapy decreases the incidence of relapse and prolongs the relapse-free interval in psoriasis // J. Invest. Dermatol.— 2002.— Vol. 118.— P. 672—677.
23. Frucht D.M. IL-23: a cytokine that acts on memory T cells // Sci STKE.— 2002.— Vol. 114.— E1.
24. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // JAMA.— 2006.— Vol. 296.— P. 1735—1741.
25. Ghoreschi K., Rocken M. Immune deviation strategies in the therapy of psoriasis // Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy.— 2004.— Vol. 3.— P. 193—198.
26. Ghoreschi K., Thomas P., Breit S. et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease // Nat. Med.— 2003.— Vol. 9.— P. 40—46.
27. Ghoreschi R., Thomas P., Breit S. et al. Interleukin 4-induced immune deviation as therapy for psoriasis // J. Invest. Dermatol.— 2001.— Vol. 117.— P. 465.
28. Godic A. New approaches to psoriasis treatment // A review. Acta Dermatoven APA.— 2004.— Vol. 13.— P. 50—57.
29. Haider A.S., Lowes M.A., Suarez-Farinas M. et al. Identification of cellular pathways of «type 1», Th17 T cells, and TNF-and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis // J. Immunol.— 2008.— Vol. 180.— P. 1913—1920.

30. Hirano T., Fukada T. IL-6 ligand and receptor family. In: Oppenheim J.J., Feldmann M. editors. Cytokine reference, 1 // San-Diego: Academic Press.— 2001.— P. 523–535.
31. Iizasa H., Matsushima K. IL-8 / Oppenheim J.J., Feldmann M., editors // Cytokine reference, 1, San-Diego: Academic Press.— 2001.— P. 1061–1067.
32. Jacob S.E., Nassiri M., Kerdel F.A., Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity // *Mediators Inflamm.*— 2003.— Vol. 12.— P. 309–313.
33. Kanda N., Koike S., Watanabe S. IL-17 suppresses TNF- $\alpha$ -induced CCL27 production through induction of COX-2 in human keratinocytes // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 116.— P. 1144–1450.
34. Keegan A.D. IL-4 / Oppenheim J.J., Feldmann M., editors. Cytokine reference, 1.— San-Diego: Academic Press, 2001.— P. 127–135.
35. Koks S., Kingo K., Ratsep R. et al. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis // *Genes Immun.*— 2004.— Vol. 5.— P. 662–667.
36. Kruger J. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46.— P. 1–23.
37. Lankford C.S., Frucht D.M. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity // *J. Leukoc. Biol.*— 2003.— Vol. 73.— P. 49–56.
38. Lima E.A., Lima M.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis // *An. Bras. Dermatol.*— 2011.— Vol. 86 (6).— P. 1151–1158.
39. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris // *J. Exp. Med.*— 2004.— Vol. 199.— P. 125–30.
40. Li H.H., Lin Y.C., Chen P.J. et al. Interleukin-19 upregulates keratinocyte growth factor and is associated with psoriasis // *Br. J. Dermatol.*— 2005.— Vol. 153.— P. 591–595.
41. Liao Y.C., Liang W.G., Chen F.W. et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF- $\alpha$  and results in cell apoptosis through TNF- $\alpha$  // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 169.— P. 4288–4297.
42. Litjens N.H., van der Plas M.J., Ravensbergen B. et al. Psoriasis is not associated with IL-12p70/IL-12p40 production and IL12B promoter polymorphism // *J. Invest. Dermatol.*— 2004.— Vol. 122.— P. 923–926.
43. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells // *J. Invest. Dermatol.*— 2008.— P. 1207–1211.
44. Maertzdorf J., Osterhaus A.D., Verjans G.M. IL-17 expression in human herpetic stromal keratitis: modulatory effects on chemokine production by corneal fibroblasts // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 169.— P. 5897–5903.
45. McInnes I.B., Illei G.G., Danning C.L. et al. IL-10 Improves Skin Disease and Modulates Endothelial Activation and Leukocyte Effector Function in Patients with Psoriatic Arthritis // *J. Immunol.*— 2001.— Vol. 167.— P. 4075–4082.
46. McKenzie R.C., Boyce F., Szepietowski J. et al. Keratinocytes (KC) in psoriatic skin expresses high levels of interleukin-18 (IL-18) and psoriatic skin expresses higher levels of IL-18 receptor (IL-18R) mRNA // *Derm. Klin. Zabieg.*— 2001.— Vol. 111 (supl. 1).
47. McKenzie R.C., Boyce F., Szepietowski J. et al. Psoriatic epidermis expresses high levels of interleukin 18 (IL-18), IL-18 receptor mRNA and IL-18 // *Derm. Klin.*— 2002.— Vol. 1–4.— P. 17–23.
48. Muhl H., Pfeilschifter J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon- $\gamma$  // *Int. Immunopharmacol.*— 2003.— Vol. 3.— P. 1247–1255.
49. Nockowski P., Baran W. Novel approach to psoriasis // *Terapia.*— 2005.— Vol. 3.— P. 20–24.
50. Ohta Y., Hamada Y., Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.*— 2001.— Vol. 293.— P. 334–342.
51. Oppmann B., Lesley R., Blom B. et al. Novel p19 protein engages IL-12 p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 // *Immunity.*— 2000.— Vol. 13.— P. 715–725.
52. Ozawa M., Aiba S. Immunopathogenesis of Psoriasis // *Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy.*— 2004.— Vol. 3.— P. 137–144.
53. Ozawa M., Terui T., Tagami H. Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris // *Dermatology.*— 2005.— Vol. 211.— P. 249–255.
54. Ozer A., Murat A., Sezai S., Pinar C. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity // *Mediat. Inflamm.*— 2005.— Vol. 5.— P. 273–279.
55. Pietrzak A., Krasowska D., Koziol-Montewka M., Leciewicz-Toruń B. IL-8, IL-6 levels and IL-6R in the blood of psoriasis vulgaris patients // *Przegl. Dermatol.*— 1999.— Vol. 86.— P. 115–121.
56. Piskin G., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B., In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin // *J. Immunol.*— 2006.— Vol. 176.— P. 1908–1915.
57. Piskin G., Tursen U., Sylva-Steenland R.M. et al. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers— IL-12, IL-18 and IL-23 // *Exp Dermatol.*— 2004.— Vol. 13.— P. 764–772.
58. Reich K., Garbe C., Blaschke V. et al. Response of psoriasis to interleukin-10 is associated with suppression of cutaneous type 1 inflammation, downregulation of the epidermal interleukin-8/CXCR2 pathway and normalization of keratinocyte maturation // *J. Invest. Dermatol.*— 2001.— Vol. 116.— P. 319–329.
59. Romer J., Hassekager E., Nörby P.L. et al. Epidermal overexpression of interleukin-19 and -20 mRNA in psoriatic skin disappears after short-term treatment with cyclosporine A or calcipotriol // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121.— P. 1306–1311.
60. Shaker O.G., Moustafa W., Essmat S. et al. The role of interleukin-12 in the pathogenesis of psoriasis // *Clin Biochem.*— 2006.— Vol. 39.— P. 119–125.
61. Singri P., West D.P., Gordon K.B., Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier // *Arch. Dermatol.*— 2002.— Vol. 138.— P. 657–663.
62. Spitz H. IL-7 / Oppenheim J.J., Feldmann M., editors. Cytokine reference, 1.— San-Diego: Academic Press, 2001.— P. 137–153.
63. Tada Y., Asahina A., Takekoshi T. et al. Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154.— P. 1180–1183.
64. Torti D.C., Feldman S.R., Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 57.— P. 1059–1068.
65. van Beelen A.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L., de Jong E.C. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.*— 2007.— Vol. 7.— P. 374–381.

Р.Л. Степаненко

*Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Патогенетическая роль иммунных факторов в формировании воспалительного процесса при псориазе

В статье представлен анализ результатов современных исследований о роли комплекса иммунологических факторов в формировании воспалительного процесса при псориазе.

На сегодняшний день ведущее значение в патогенезе псориаза отводится концепции иммунологических реакций, связанных с генетической составляющей. Дальнейшие углубленные исследования в этом направлении будут способствовать получению современных данных о неизвестных цепях в патогенезе псориаза и разработке усовершенствованных высокоэффективных методов терапии. Кроме того, своевременное выявление нарушений показателей ряда медиаторов иммунного ответа, которые принимают участие в формировании иммунного воспаления в участках кожи, пораженной псориатическими высыпаниями, в частности цитокинов, является важным для проведения терапевтических методов, направленных на предотвращение развития клинического обострения псориаза и продление периода ремиссии дерматоза.

**Ключевые слова:** псориаз, патогенез, формирование местного воспалительного процесса, цитокиновый статус.

R.L. Stepanenko

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Nosotropic role of immune factors in forming of inflammatory process at psoriasis

The article describes the results of investigations of nosotropic role of immune factors in forming of inflammatory process at psoriasis.

At present, the leading role in the pathogenesis of psoriasis is given to immunological reactions that are associated with a genetic component. Further in-depth research in this area will contribute to obtaining current data on unknown parts of the pathogenesis of psoriasis and the development of improved highly effective methods of its therapy. Timely detection of violations of a number of indicators of immune response mediators which participate in the formation of immune inflammation of the skin affected by psoriatic lesions, particularly, cytokines is important for therapies aimed at preventing the development of clinical exacerbation of psoriasis and the extension of the period of remission.

**Key words:** psoriasis, pathogenesis, formation of local inflammatory process, cytokine status.

---

### **Дані про автора:**

**Степаненко Роман Леонідович**, к. мед. н., асистент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. E-mail: rstepanenko\_md@mail.ru

О.А. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

# Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека

**Цель работы** — оценить эффективность разработанного метода лечения пролифераций кожи и слизистых оболочек, индуцированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), с применением цитокиноподобного пептида аллоферона и радиоволновой эксцизии образований.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 109 больных, в том числе с подошвенными бородавками (46 человек), остроконечными кондиломами (16 человек), себорейными кератомами (47 человек). Пациенты были разделены на две группы. Группа сравнения — 44 больных, которым проводили только удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, основная группа — 65 больных, у которых эксцизию ВПЧ-индуцированных пролифераций сочетали с курсовым введением аллокина-альфа.

**Результаты и обсуждение.** У 78,9 % пациентов выявлена разнообразная фоновая соматическая патология, требующая врачебной коррекции. Эксцизию ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи/слизистых проводили на фоне или после лечения выявленной соматической патологии. Показано, что применение аллокина-альфа отчетливо влияло на отдаленные результаты лечения. Так, спонтанный регресс 1/3 кератом отмечен после третьего курса аллокина-альфа у 65,5 % больных основной группы и ни у одного из 18 пациентов группы сравнения. Рецидивы бородавок и остроконечных кондилом в течение 12 месяцев наблюдения были у 26,9 % пациентов группы сравнения и лишь у 5,6 % пациентов основной группы.

**Выводы.** Обоснована необходимость системного обследования лиц с ВПЧ-индуцированными пролиферациями кожи и слизистых оболочек. Показана эффективность применения аллокина-альфа при эксцизии ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи и слизистых оболочек.

## Ключевые слова

Пролиферации кожи, индуцированные вирусом папилломы человека, лечение, эксцизия, аллоферон.

Псевдоопухолевые пролиферации кожи/слизистой развиваются в результате инфицирования кератиноцитов вирусами папилломы человека (ВПЧ), они представлены бородавками, кондиломами, кератомами, папилломами (МКБ-10: шифр А 63.0), которые развиваются у человека во все возрастные периоды, вызывая различной степени выраженности медицинский и социальный дискомфорт [1, 4].

Исследовано более 120 типов ВПЧ различного онкогенного потенциала, тропизма к определенным тканям и клеткам-мишеням [4, 6]. Показано, что доброкачественные пролиферации кожи обусловлены ВПЧ низкого онкогенного риска: кондиломы — ВПЧ 6-го и 11-го типов; бородавки, кератомы — ВПЧ 1-го и 5-го типов [4].

Несмотря на распространенность ВПЧ и риск инфицирования ими во все возрастные периоды

жизни, клинические проявления этих пролифераций встречаются далеко не у всех контактных лиц. Известно, что репликация вируса в цитоплазме инфицированного кератиноцита происходит при снижении функциональной активности антигенпредставляющих клеток кожи — клеток Лангерганса и натуральных киллеров (НК) на фоне снижения неспецифической резистентности и ослабления защитно-барьерных свойств кожи в результате действия разнообразных экзо- и эндогенных триггерных факторов [4, 5]. Морфологически следствием ВПЧ-обусловленной активности кератиноцитов являются акантоз, гиперкератоз с выраженной спонгиозформной вакуолизацией рогового слоя эпидермиса по типу «губки», папилломатоз. Клиническим субстратом гистологических изменений являются эпидермальные папулы без воспалительных изменений [4].

Диагностика ВПЧ-обусловленных новообразований кожи (бородавок, себорейных кератом, кондилом) не представляет особых сложностей. Проблемы лечебной тактики во многом обусловлены патогенетическими факторами их развития, риском рецидивов (при бородавках, кондиломах), множественностью очагов, нередко с диссеминацией и вспышкоподобным распространением (при себорейных кератомах).

Основными методами лечения ВПЧ-обусловленных новообразований кожи являются варианты деструкции очагов: химическими прижигающими средствами, физическими методами (криодеструкция, диатермокоагуляция, радиоволновое удаление) [3, 6]. Однако лечение диссеминированных и/или рецидивирующих форм, особенно на фоне хронических заболеваний, влияющих на полноценность клеточного иммунитета, представляет сложности для практикующего врача.

Цель работы — оценить эффективность разработанного этапного метода лечения пациентов с ВПЧ-обусловленными пролиферациями кожи с применением цитокиноподобного пептида — аллоферона и радиоволновой эксцизии.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 109 пациентов в возрасте от 13 до 68 лет (57 мужчин и 52 женщины), в том числе 46 (42,2 %) больных с подошвенными бородавками, 16 (14,7 %) — с остроконечными кондиломами и 47 (43,1 %) — с многочисленными себорейными кератомами.

Диагностический алгоритм включал следующие этапы: сбор анамнеза и анализ предшествующей терапии; осмотр общего покрова и доступных слизистых оболочек; регистрацию сопутствующих заболеваний и стадии их активности; обследование с определением общего анализа крови развернутого, билирубина, трансаминаз, глюкозы, исключением урогенитальных инфекций (при остроконечных кондиломах), УЗИ органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы. При выявлении фоновой соматической патологии пациентов направляли на консультации к специалистам и в последующем назначали лечение вне стадии обострения.

После обследования проводили лечение по разработанному методу, включающему два этапа: первый — подготовительный, введение препарата группы аллоферонов — аллокина-альфа; второй — эксцизия ВПЧ-обусловленных пролифераций кожи радиоволновым методом с гистологическим исследованием удаленного материала и последующими повторными курсами аллокина-альфа.

Обоснованием выбора в качестве иммуномодулирующей терапии цитокиноподобного пептида — аллоферона (аллокина-альфа) было его селективное стимулирующее воздействие на активность именно местных тканевых факторов иммунитета и доказанные эффекты стимуляции активности натуральных киллеров в очагах поражения [2, 3]. Аллокин-альфа назначали в виде подкожных или внутривокаловых введений по 1 мг, разведенных в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, через день, 3 инъекции; 2–3 курса с интервалом в две недели.

Удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи проводили с помощью полифункционального радиохирургического аппарата Surgitron при частоте 3,0–3,5 МГц с использованием игольчатого или петельного электрода. Атраматичность разреза мягких тканей и коагуляции обеспечивается высокочастотными радиоволнами, высокая энергия которых «выпаривает» клетки, не вызывая отека, экссудации, кровотечения и послеоперационного воспаления. В ходе такого минимально травматического воздействия не формируются рубцы, а эстетический результат выражен максимально. Удаление проводили под местной анестезией раствором ультракаина. После процедуры место воздействия обрабатывали 5 % водным раствором калия перманганата. Удаление пролифераций проводили после первого курса аллокина-альфа.

Эффективность разработанного метода оценивали по результатам лечения в двух группах сравнения: I группа (основная) — 65 человек, которым назначено лечение по разработанной методике; II группа (сравнения) — 44 человек, которым проводили только удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи. Обе группы были репрезентативны по основным сравнимым параметрам.

Эффективность предложенного метода оценивали по анализу ближайших и отдаленных результатов лечения (наличие и количество рецидивов).

Полученные результаты обрабатывали статистическими методами по общепринятым программам с помощью персонального компьютера.

## Результаты и обсуждение

При клинко-эпидемиологическом анализе обращало внимание преобладание пациентов с подошвенными бородавками — 46 (42,2 %), а также с распространенными себорейными кератомами — 47 (43,1 %). В обеих группах сравнения видовое распределение пролифераций было подобным (таблица). У 84 (77,1 %) давность заболевания составляла более трех месяцев, при

этом все 109 пациентов до обращения в клинику проходили лечение различными методами (физическими, химическими или др.) или занимались самолечением.

Так, 96 (88,1 %) больных ранее удаляли ВПЧ-индуцированные пролиферации кожи различными методами, в том числе разрушали подошвенные бородавки методом диатермокоагуляции в 18 (39,1 %) случаях, криодеструкцией — в 15 (32,6 %), различными химическими средствами — в 5 (10,9 %). Однако во всех этих случаях наблюдались рецидивы, а у 16 (34,8 %) пациентов появились новые высыпания. Остроконечные кондиломы ранее безуспешно удаляли 8 (50 %) больных, при этом у 4 (25 %) из них отмечены новые элементы. Ранее себорейные кератомы удаляли 17 (36,2 %) пациентов, у 11 (23,4 %) из них после процедур отмечено вспышкоподобное появление множества мелких кератом, что некоторые пациенты расценивали как «разнесение инфекции» врачебными процедурами.

При обследовании у 86 (78,9 %) пациентов выявлена разнообразная коморбидная соматическая патология, требующая врачебной коррекции. Так, паразитарная инвазия (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз) установлены у 12 (11 %) человек, несколько чаще у лиц с подошвенными бородавками. Аутоиммунный тиреоидит с нарушением функции диагностирован в 16 (14,7 %) случаях, преимущественно у лиц с себорейными кератомами. Гинекологическая эндокринная патология различной степени активности (фибромиома матки, кистозная трансформация яичников, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) обнаружены у всех женщин с папилломами, сенильными и/или себорейными кератомами. У 2 (12,5 %) из 16 больных с остроконечными кондиломами выявлен хронический хламидийно-трихомонадный уретрит, у 6 (37,5 %) — уреоплазменно-кандидозный цервицит, уретрит, у 2 (12,5 %) женщин остроконечные кондиломы развились на фоне длительной кортикостероидной терапии бронхо-легочной патологии.

Удаление пролифераций кожи проводили только после консультаций соответствующих специалистов на фоне или после лечения выявленной патологии.

При оценке ближайших результатов лечения отмечена хорошая переносимость лечения в обеих группах сравнения.

Различия в сравниваемых группах были отмечены при анализе отдаленных результатов лечения по количеству рецидивов и последующему течению дерматозов. Так, в течение 12 мес наблюдения при подошвенных бородавках ре-

Таблица. Распределение пациентов с вирусиндуцированными пролиферациями кожи в группах сравнения

Нозология	Группа пациентов		
	Основная	Сравнения	Всего, абс. (%)
Подошвенные бородавки	27	19	46 (42,2)
Остроконечные кондиломы	9	7	16 (14,7)
Себорейные кератомы	29	18	47 (43,1)
Всего, абс. (%)	65 (59,6)	44 (40,4)	109 (100)

цидивы отмечены у 5 (26,3 %) пациентов группы сравнения и лишь у 1 (3,7 %) больного основной группы, лечение которого включало введение аллокина-альфа; при остроконечных кондиломах — у 2 (12,5 %) больных группы сравнения и ни у одного из 9 пациентов основной группы. Особый интерес представлял анализ результатов лечения пациентов с себорейными кератомами, у 19 (65,5 %) из которых в основной группе после третьего курса аллокина-альфа наблюдался спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети элементов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 больных в группе сравнения.

Вероятно, такой результат связан с особенностями не только системного, но и локального действия аллоферона — нового противовирусного препарата природного происхождения, синтетического аналога пептида, полученного из личинок мух *C. vicina* (*Diptera, Calliphoridae*). Ранее экспериментальными работами было показано, что аллоферон способствует распознаванию вирусинфицированных клеток в пораженной ткани естественными киллерами (НК-лимфоцитами) и тем самым активизирует защитные иммунологические реакции в месте размножения инфекционного агента (локальное действие) без увеличения пролиферации иммунокомпетентных клеток [2]. Известно, что при развитии вирусной инфекции НК-клетки мигрируют в пораженную ткань из костного мозга под влиянием интерферонов 1-го типа, распознают и лизируют клетки, пораженные вирусами, на которых отсутствуют или изменены маркеры, характерные для здоровых клеток [2, 4]. Показано, что повышение функциональной активности НК-клеток наблюдалось в течение 7 дней после введения препарата, а уровень интерферона сохранялся высоким (в 2–2,5 раза выше обычного) 7 дней. Это послужило обоснованием ис-

пользовать препарат в комплексной терапии вирусных, бактериальных и смешанных инфекций (Эпштейна — Бара и цитомегаловирусной, ВИЧ, гриппа, хламидиоза, токсоплазмоза, уреоплазмоза) [2].

Аллокин-альфа в отличие от известных индукторов интерферона выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим альфа-интерферон лейкоцитам эффективно реагировать на основной сигнал — вирусный антиген. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата только в очаге поражения [2, 5].

Таким образом, применение цитокиноподобного пептида аллоферона — аллокина-альфа существенно повысило эффективность лечения вирусиндуцированных пролифераций кожи даже у лиц с отягощенным соматическим состоянием.

## Выводы

Пациенты с многочисленными и/или рецидивирующими вирусиндуцированными пролиферациями кожи (бородавки, кондиломы, себорейные кератомы) должны быть обследованы для выявления и лечения коморбидной соматической патологии, которая может влиять на эффективность лечения.

Применение цитокиноподобного пептида — аллокина-альфа в сочетании с атравматичным удалением вирусиндуцированных пролифераций кожи предупреждает развитие рецидивов даже при отягощенном соматическом анамнезе.

Этапное и комбинированное лечение вирусиндуцированных пролифераций кожи отличается хорошей переносимостью, эффективностью и может применяться в условиях амбулаторной дерматовенерологической практики.

## Список литературы

1. Дерматовенерология Фицпатрика в клинической практике / Под ред. К. Вольф и др.— Т. 2.— М.: БИНОМ, 2012.— С. 1088—1100.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Азовцева О.В. и др. Аллокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции // *Terra Medica Nova*.— 2006.— № 3.— С. 1—4.
3. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— С. 143—153.
4. Мавров І.І. Статеві хвороби.— Тернопіль: ТДМУ «Укр-медкнига», 2005.— 716 с.
5. Шевченко О.П. Терапія гострокінцевих кондилом, спричинених вірусом папіломи людини, із застосуванням методу радіохвильової хірургії // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2012.— № 4 (47).— С. 116—119.
6. Katsambas A.D., Lotti T.M. *European Hand book of Dermatological Treatments*.— Springer: Verlag Berlin Heidelberg, 1999.— P. 376—383.

О.А. Проценко

*Донецький національний медичний університет імені Максима Горького*

## Оптимізація лікування проліферацій шкіри, що зумовлені вірусом папіломи людини

**Мета роботи** — оцінити ефективність розробленого методу лікування проліферацій шкіри та слизових оболонок, індукованих вірусом папіломи людини (ВПЛ), із застосуванням цитокиноподібного пептиду алоферону та радіохвильової ексцизії утворень.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 109 хворих, зокрема з підошовими бородавками (46 осіб), гострокінцевими кондиломами (16 осіб), себорейними кератомами (47 осіб). Пацієнтів було розподілено на дві групи. Група порівняння — 44 хворих, яким проводили тільки ексцизію ВПЛ-індукованих проліферацій шкіри, основна група — 65 хворих, у яких ексцизію ВПЛ-індукованих проліферацій поєднували з курсовим введенням алокіну-альфа.

**Результати та обговорення.** У 78,9 % хворих виявлено фонову соматичну патологію, що потребувала медичної корекції. Ексцизію ВПЛ-індукованих проліферацій шкіри/слизових проводили на тлі або після лікування встановленої соматичної патології. Доведено, що застосування алокіну-альфа впливало на віддалені результати лікування. Так, спонтанний регрес 1/3 кератом виявлено після третього курсу алокіну-альфа у 65,5 % пацієнтів основної групи і в жодного з 18 хворих групи порівняння. Рецидиви бородавок та гострокінцевих кондилом протягом 12 місяців спостерігали у 26,9 % хворих групи порівняння і лише у 5,6 % хворих основної групи.

**Висновки.** Обґрунтовано доцільність системного обстеження осіб з ВПЛ-індукованими проліфераціями шкіри і слизових оболонок. Доведено ефективність застосування алокіну-альфа при ексцизії ВПЛ-індукованих проліферацій шкіри і слизових оболонок.

**Ключові слова:** проліферації шкіри, індуковані вірусом папіломи людини, лікування, ексцизія, алоферон.

O.A. Protsenko

*M. Gorky Donetsk National Medical University*

## Optimisation of therapy for proliferation of skin induced by human papilloma virus

**Objective** of the research was to evaluate the efficiency of therapy for HPV-induced proliferations of skin and mucous membranes using cytokinin peptide alloferon and radiowave excision.

**Materials and methods.** The study included 109 patients including those with plantar warts (46 people), genital warts (16 people), seborrheic keratomas (47 people). Patients were divided into 2 groups. The comparison group consisted of 44 patients who underwent only excision of HPV-induced skin proliferations, the main group included 65 patients who had excision of HPV-induced skin proliferations combined with the administration of allokinе-alpha.

**Results and discussion.** Background somatic pathology that required medical correction was detected in 78.9 % patients. Excision of HPV-induced skin proliferations was performed during or after treatment of somatic pathology. It is shown that the use of allokinе-alpha effected the long-term outcomes of treatment. Thus, spontaneous regression of 1/3 of keratomas was detected after the third course of treatment with allokinе-alpha in 65.5 % patients of the main group and in none of the 18 patients of the comparison group. Recurrences of warts and genital warts within 12 months were observed in 26.9 % patients of the comparison group and only in 5.6 % patients of the main group.

**Conclusions.** The necessity of a systematic survey of persons with HPV-induced proliferation of skin was substantiated. The efficacy of allokinе-alpha in excision of HPV-induced skin proliferations was proven.

**Key words:** HPV-induced proliferation of skin, treatment, excision, alloferon.

---

### Дані про автора:

**Проценко Олег Анатолійович**, д. мед. н., доцент, проф. кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького  
83000, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (062) 334-02-26

С.І. Наконечна

Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

# Практичний досвід застосування тербінафіну в терапії мікроспорії гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся

**Мета роботи** — вивчити клінічну ефективність тербінафіну при мікроспорії гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся у дітей та дорослих.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 55 хворих на мікроспорію гладенької шкіри віком від 3 до 47 років, з них 6 дорослих та 49 дітей. У 50 хворих виявлено ураження пушкового волосся. Всім пацієнтам було призначено тербінафін залежно від маси тіла: при масі тіла менше ніж 20 кг — 62,5 мг (1/4 таблетки), від 20 до 40 кг — 125 мг (1/2 таблетки), з масою тіла більше ніж 40 кг — 250 мг (1 таблетка) 1 раз на добу. Тривалість прийому тербінафіну становила від 2 до 6 тижнів залежно від локалізації патологічного процесу. Системна терапія поєднувалася із зовнішнім лікуванням.

**Результати та обговорення.** В результаті лікування тербінафіном досягнуто клінічного та етіологічного одужання у всіх 55 хворих на мікроспорію гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся. Тривалість прийому тербінафіну становила від 2 до 6 тижнів і залежала від локалізації патологічного процесу, що зумовлено різними розмірами та особливостями розташування пушкового волосся на різних ділянках тіла. Спостерігалася добра переносимість препарату в дорослих та дітей без змін показників загальних і біохімічних аналізів крові, сечі після закінчення курсу терапії.

**Висновки.** Системний антимікотик тербінафін — ефективний і безпечний при мікроспорії гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся у дітей та дорослих. Термін прийому тербінафіну залежав від локалізації патологічного процесу. Своєчасне призначення тербінафіну, навіть при поширеному характері захворювання, дало змогу уникнути ураження пушкового волосся і прискорити клінічне та мікологічне одужання.

## Ключові слова

Гладенька шкіра, пушкове волосся, мікроспорія, діти, ураження, лікування, тербінафін.

**М**ікроспорія — грибкове захворювання, зумовлене грибами роду *Microsporum*, при якому уражуються шкіра, її придатки та волосся і дуже рідко нігтьові пластини.

Мікроспорія належить до найпоширеніших дерматофітій, посідаючи друге місце після мікозів стоп та кистей. У деяких регіонах країни частка пацієнтів з мікроспорією становить 80–90 % усіх хворих дерматомикозами [5].

Особливості мікроспорії:

- 1) висококонтагіозне захворювання;
- 2) частіше хворіють діти з наймолодшого віку, зокрема і новонароджені;
- 3) переважно ураження шкіри супроводжується ураженням придатка шкіри — волосся (довгого та пушкового, інколи брів та вій), що зумовлює складність і тривалість лікування.

Це захворювання вперше описав у 1843 році в Парижі угорський вчений Gruby. Він виявив на поверхні ураженого волосся гриб, якому дав назву *Microsporum audouinii* на честь лікаря та зоолога Audouin (Одуена). Та спочатку це відкриття не було оцінено гідно, і авторитетні дерматологи ототожили мікроспорію з трихофітією. У 1893 році Sabouraud зміг відновити істину, досконало вивчивши біологію збудника мікроспорії, вказав особливості та ознаки, що відрізняють мікроспорію від трихофітії [5, 8].

На сьогодні відомо понад 20 видів гриба *Microsporum*. З них патогенними є такі групи:  
— антропофільна — *M. ferrugineum*, *M. audouinii*, *M. distortum*, *M. rivalieri*, *M. langeronii*;  
— зоофільна — *M. canis*, *M. nanum*, *M. persicolor*;

— геофільна — *M. gypseum*, *M. cookeii*, *Keratinomyces ajelloii*.

Із цих видів лише *M. canis* (*seu lanosum*) останніми роками став практично єдиним збудником мікроспорії у світі. Не випадково цей зоофільний гриб називають грибом-«космополітом». Він є найпоширенішим збудником мікроспорії в Україні та країнах Східної Європи і вирізняється найвищою стійкістю порівняно з іншими дерматофітами [1, 2, 8].

Донині не розроблено єдиної та загальноприйнятої класифікації мікозів, яка б повністю задовольнила вимоги лікаря-практика. Найбільше визнання має класифікація М.Д. Шеклакова, запропонована в 1976 році:

I. Кераatomyкози.

II. Дерматофітії:

1. Епідермофітія пахова.
2. Мікоз, зумовлений інтердигітальним трихофітоном (епідермофітія стоп).
3. Мікоз, зумовлений червоним трихофітоном (рубромікоз).
4. Трихофітія.
5. Мікроспорія.

III. Кандидоз.

IV. Глибокі мікози.

За класифікацією Л.М. Машкілейсона (1960) мікроспорія належить до дерматомикозів, при яких уражується волосся. А.М. Арієвич зараховує це захворювання до групи трихомікозів. При трихомікозах патологічний процес локалізується переважно в шкірі та її придатках. Збудники трихомікозів паразитують у волоссі, епідермісі, дермі, зумовлюючи виражену запальну реакцію, та інколи в нігтях.

Збудник мікроспорії *Microsporum canis* (*seu lanosum*) — дерматофіт з вираженою кератолітичною активністю, здатний розкласти кератин тварин та людини. Активність кератинази і загалом протеолітичних ферментів вважається основою патогенних якостей дерматофітів. Здатність розкласти різні типи кератину відповідає локалізації дерматофітної інфекції [9]. Ця особливість зумовлює ураження при мікроспорії придатка шкіри — волосся, основною складовою якого є кератин. У разі зараження міцелій гриба потрапляє в роговий шар епідермісу і звідти проникає у волосся.

Здатність проникати в роговий шар шкіри і уражувати волосся зумовлена вираженою кератолітичною активністю *Microsporum canis*.

При мікроспорії частіше уражується довге волосся, якщо патологічний процес локалізується на волосистій частині голови, та пушкове волосся — при висипах на гладенькій шкірі. Спостерігається також ураження щетинистого волосся (брів та вій).

На сьогодні лікування хворих на мікроспорію з ураженням волосся залишається складним і тривалим. Це також є важливою соціальною проблемою, оскільки найчастіше від мікроспорії страждають діти. Через високу контагіозність мікозу дітям забороняється відвідувати дитячі садки, школи, спортивні секції, басейн, оздоровчі табори.

Із 1959 року донині основним препаратом для лікування мікроспорії є гризеофульвін [5]. На зміну йому винайдено нові препарати: кетоконазол, тербінафін, ітраконазол.

Останніми роками в клінічній практиці дерматовенерологів виникають певні труднощі, зумовлені не лише появою резистентних до терапії випадків захворювання, а й відсутністю гризеофульвіну [6]. У практиці лікування мікроспорії добре себе зарекомендував системний антимікотик тербінафін, особливо при мікроспорії гладенької шкіри з ураженням пушкового волосся.

Це пояснюється тим, що тербінафін є кератофільним антимікотиком, здатним накопичуватися в кератиновмісних структурах (шкірі, волоссі, нігтях), і може тривалий час зберігатися в цибуліні волосяного фолікула, забезпечуючи терапевтичний ефект навіть після припинення вживання препарату [4]. Тербінафін має найвищу серед системних антимікотиків активність щодо дерматофітів, які спричинюють більшість (до 94 %) мікозів [3]. Тербінафін — протигрибковий препарат групи аліламінів, який зарекомендував себе як високоефективний засіб системної та топічної терапії різних грибкових інфекцій шкіри [3].

Тербінафін має сильну фунгістатичну та фунгіцидну дію (тобто призводить до загибелі гриба). Фунгіцидна дія ґрунтується на специфічному гальмуванні скваленоксидази, порушуючи в результаті синтез ергостеролу — основного компонента мембрани клітини гриба. Це призводить до внутрішньоклітинного накопичення сквалену і загибелі клітини гриба. Чутливість скваленоксидази у грибів у 10 тис. разів вища, ніж у людини, що пояснює специфічність та вибірковість дії тербінафіну щодо грибової клітини. Ліпофільність препарату сприяє доброму проникненню в епідерміс, дерму, під шкіру, звідки тербінафін повільно всмоктується у кров. Сліди препарату виявляють у крові через 4–7 тиж після закінчення терапії. Завдяки своїй кератофільній властивості тербінафін накопичується в роговому шарі епідермісу і тривалий час там зберігається у фунгіцидних концентраціях [4].

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність препарату тербінафіну при мікроспорії

гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся у дітей та дорослих.

### Матеріали та методи

Під спостереженням у Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері перебували 55 хворих на мікроспорію гладенької шкіри віком від 3 до 47 років, з них 6 дорослих (4 жінки і 2 чоловіків) віком від 19 до 47 років та 49 дітей від 3 до 15 років (37 дівчаток і 12 хлопчиків). Майже всі діти відвідували навчальні шкільні та дошкільні заклади: 18 — дитячий садок, 29 — школу.

Тривалість захворювання до звернення по медичну допомогу до лікаря становила від 1 дня до 3 тиж. Джерелом зараження у 18 хворих стали домашні коти (переважно кошенята), у 14 — бездомні, у 9 — домашні та дворові коти в бабусь у селі, де діти перебували на канікулах чи в гостях. Лише у 5 пацієнтів джерелом зараження були домашні собаки, у 9 випадках джерело зараження не встановлено.

У всіх хворих на мікроспорію гладенької шкіри спостерігалися висипи овальної чи круглої форми з підвищенням по периферії за рахунок вузликів і кірочок, рожевого кольору, з лущенням на поверхні, розміром від 0,5 до 3 см у діаметрі, різної локалізації. У 9 хворих виявлено поодинокі висипи розміром від 0,5 до 2 см у діаметрі на шкірі обличчя, шиї, грудей, спини, живота, передпліч, плечей, стегон, гомілок. Від 2 до 4 вогнищ ураження мали 14 хворих, від 5 до 9 вогнищ — 23. Висипи локалізувалися на різних ділянках тіла. У 9 пацієнтів виявлено множинні висипи (більш як 10) на шкірі обличчя, шиї, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок розміром від 1 до 3 см у діаметрі.

Клінічний діагноз у всіх хворих підтвердився мікроскопічним аналізом, результатами культурального та люмінесцентного (у променях лампи Вуда) досліджень.

У 50 пацієнтів з мікроспорією гладенької шкіри спостерігалася ураження пушкового волосся, що підтверджувалося результатами мікроскопічного та люмінесцентного досліджень (яскраво-зелене світіння пушкового волосся у променях лампи Вуда). Клінічно ураження пушкового волосся виявляється фолікулярними вогнищами або утворенням перифолікулярних папул. Ураження пушкового волосся та множинні висипи при мікроспорії гладенької шкіри є показанням для системного лікування. Показанням для призначення системного антимікотика при мікроспорії є також тривале неефективне лікування зовнішніми протигрибковими засобами. В разі локалізації висипів на відкритих

ділянках тіла (наприклад, обличчі) за побажанням батьків для прискорення лікувального ефекту також призначали системний антимікотик тербінафін.

Усім хворим дозу тербінафіну призначали залежно від маси тіла: при масі тіла менше ніж 20 кг — 62,5 мг/добу (1/4 табл.), від 20 до 40 кг — 125 мг/добу (1/2 табл.), більше ніж 40 кг — 250 мг/добу (1 табл.) разово. Тривалість лікування становила від 2 до 6 тиж залежно від локалізації патологічного процесу на гладенькій шкірі. Системна терапія поєднувалася із зовнішнім лікуванням, яке включало епіляцію пушкового волосся та оброблення уражених ділянок 2 % розчином йоду і протигрибковими зовнішніми засобами.

Клініко-етіологічний контроль ефективності тербінафіну проводився під час лікування 1 раз на 3—4 дні до отримання негативних результатів мікроскопічного дослідження (три аналізи з триденним інтервалом) та за допомогою люмінесцентного дослідження у променях лампи Вуда (зникнення зеленого світіння пушкового волосся в осередках ураження гладенької шкіри), а також у разі потреби з використанням культурального методу (відсутність гриба *M. canis*).

### Результати та обговорення

Результати дослідження підтверджують, що на мікроспорію хворіють переважно діти віком до 15 років. Хворих на мікроспорію дівчаток було більше, ніж хлопчиків, — 37 і 12 відповідно. Основним джерелом зараження стали коти (у 41 з 55).

Ураження пушкового волосся у 50 випадках підтверджувалося результатами мікроскопічного та люмінесцентного досліджень. У променях лампи Вуда волосся, уражене грибом роду *Microrosporum*, світилося яскраво-зеленим кольором. Клінічно ураження пушкового волосся проявлялося перифолікулярними папулами (поодинокими або множинними) залежно від кількості ураженого волосся на гладенькій шкірі.

Тривалість прийому тербінафіну становила від 2 до 6 тиж і залежала від локалізації патологічного процесу. Це зумовлено тим, що пушкове волосся на різних ділянках тіла має різні розміри та довжину. Так, на шкірі верхніх та нижніх кінцівок пушкове волосся більше розвинене, має більшу довжину, товщину та глибину залягання волоссяного фолікула (особливо на розгинальних поверхнях гомілок, передпліч та плечей), тому в цих випадках тривалість лікування в середньому становила 6 тиж. Якщо висипи локалізувалися на ділянках тіла, де пушкове волосся менше розвинене (на грудях, передній поверхні шиї, зги-

нальних поверхнях плечей та передпліч, на обличчі), лікування тербінафіном тривало 2 тиж. У разі локалізації патологічного процесу на шкірі обличчя близько до волосистої частини голови (на лобі, скронях), задній поверхні шиї, спини, де пушкове волосся має середню довжину, товщину та глибину залягання волосяного фолікула, тривалість прийому тербінафіну становила 4 тиж.

14 хворим на мікроспорію гладенької шкіри з ураженням пушкового волосся прийом тербінафіну було призначено протягом 2 тиж. Висипи у цих хворих локалізувалися на шкірі грудей, передньої поверхні шиї, обличчя, згинальних поверхнях передпліч та плечей. У 19 пацієнтів висипи були розташовані на шкірі обличчя, шиї, живота, спини, згинальних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок. Лікування цих хворих тривало 4 тиж. У 17 пацієнтів з локалізацією патологічного процесу на шкірі розгинальних поверхнь гомілок, стегон, передпліч, плечей, задньої поверхні шиї лікування тривало 6 тиж. У 5 хворих патологічний процес на шкірі мав поширений характер, але тербінафін було призначено своєчасно, під час первинного звернення до лікаря, що дало змогу уникнути ураження пушкового волосся, тому термін лікування становив лише 2 тиж.

Клінічного та мікологічного одужання досягнуто в усіх хворих. Переносимість тербінафіну

була доброю. Побічні ефекти не спостерігалися. Усім пацієнтам до та після лікування виконували аналізи крові (загальний та біохімічний) та сечі. Відхилень від норми в лабораторних показниках не виявлено. Результати лікування підтверджено негативними мікроскопічними аналізами та результатами люмінесцентного дослідження (зникло люмінесцентне світіння волосся у променях лампи Вуда).

## Висновки

У всіх хворих на мікроспорію гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся, яким було призначено тербінафін, досягнуто клінічного та етіологічного одужання. Спостерігалася добра переносимість препарату без змін загальних та біохімічних аналізів крові, сечі після закінчення курсу терапії. Побічних ефектів не виявлено. Своєчасне призначення тербінафіну (під час первинного звернення до лікаря), навіть при поширеному характері захворювання, надало змогу уникнути ураження пушкового волосся, скоротити термін прийому препарату до 2 тиж і прискорити клінічне та мікологічне одужання. Системний антимікотик тербінафін є ефективним і безпечним при мікроспорії гладенької шкіри з переважним ураженням пушкового волосся у дітей та дорослих.

## Список літератури

1. Адашкевич В.П., Шафранская Т.В., Прокурат С.В. Тербинафін (Тербизил) в комплексной терапии больных микроспорией // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2.— С. 63–65.
2. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С. «Ламикон» (тербинафін) в комплексной терапии различных форм микроспории // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 1.— С. 64–67.
3. Болотная Л.А. Роль тербинафина в терапии грибковых поражений кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4.— С. 108–115.
4. Кочеткова Л., Потекаев Н., Коваленко А. и др. Место хромато-масс-спектрометрии в разработке оптимальных подходов к системной терапии и мониторинга больных микроспорией волосистой части головы // Врач.— 2008.— № 1.— С. 36–38.
5. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В., Пятикоп И.А. Микроспория сегодня: эпидемиология, особенности клиники, диагностики, лечения // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 43–47.
6. Малишевская Н.П., Нестеров С.Н. Современные особенности эпидемиологии, клиники и лечения микроспории // Лечащий врач.— 2006.— № 1.— С. 90–92.
7. Потекаев Н.Н., Брагина Е.Е., Дмитриев Г.А. Влияние тербинафина на *Microsporum canis*. Исследование in vitro и in vivo // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 69–72.
8. Потекаев Н.Н. К клинике и терапии микроспории // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 69–72.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей.— М.: ООО «Бином-пресс», 2003.— С. 169–172.
10. Степанова Ж.В. Клинические особенности и лечение микроспории в современных условиях // Вестн. дерматол. и венерол.— 2008.— № 6.— С. 85–88.
11. Шмелькова Е.С. Современное комплексное лечение при атипичных формах микроспории // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 99–102.
12. Язданов Ф.И., Титова Т.Н., Мингазова Э.З., Мавзютов А.Р. О перспективах молекулярно-биологической диагностики микроспории // Клин. лабор. диагностика.— 2011.— № 9.— С. 49.
13. Abdel-Rahman S.M., Herron J., Fallon-Friedlander S., Hauffe S. Pharmacokinetics of terbinafine in young children treated for tinea capitis // *Pediatr. Infect Dis J.*— 2005.— Vol. 24, N 10.— P. 886–891.
14. Anemüller W., Baumgartner S., Brasch J. Atypical *Microsporum canis* variant in an immunosuppressed child // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*— 2008.— Vol. 6, N 6.— P. 473–475.
15. Aste N., Pau M. Tinea capitis caused by *Microsporum canis* treated with terbinafine // *Mycoses.*— 2004.— Vol. 47, N 9–10.— P. 428–430.
16. Atzori L., Aste N., Pau M. Tinea faciei due to *microsporum canis* in children: a survey of 46 cases in the District of Cagliari (Italy) // *Pediatr Dermatol.*— 2012.— Vol. 29, N 4.— P. 409–413.
17. Băguț E.T., Baldo A., Mathy A., Cambier L. Subtilisin Sub3 is involved in adherence of *Microsporum canis* to human and animal epidermis // *Vet. Microbiol.*— 2012.— Vol. 160.— P. 413–419.
18. Baleviciene G., Ceburkovas O., Maciulienė D. Oral terbinafine for tinea capitis due to *Microsporum canis* in children // *Acta Derm. Venereol.*— 2001.— Vol. 81, N 1.— P. 61.
19. Chen W., Seidl H.P., Ring J., Schnopp C. Two pediatric cases of *Microsporum persicolor* infection // *Int. J. Dermatol.*— 2012.— Vol. 51, N 2.— P. 204–206.
20. Cheng N., Rucker Wright D., Cohen B.A. Dermatophytid in tinea capitis: rarely reported common phenomenon with

- clinical implications // *Pediatrics*.— 2011.— Vol. 128, N 2.— P. 453–457.
21. Deng S., Hu H., Abliz P., Wan Z. A random comparative study of terbinafine versus griseofulvin in patients with tinea capitis in Western China // *Mycopathologia*.— 2011.— Vol. 172, N 5.— P. 365–372.
  22. Devliotou-Panagiotidou D., Koussidou-Eremondi T.H. Efficacy and tolerability of 8 weeks' treatment with terbinafine in children with tinea capitis caused by *Microsporum canis*: a comparison of three doses // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2004.— Vol. 18, N 2.— P. 155–159.
  23. González U., Seaton T., Bergus G. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children // *J. Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Vol. 17, N 4.— P. CD004685.
  24. Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // *Mycoses*.— 2008.— Vol. 51 (suppl. 4).— P. 2–15.
  25. Kakourou T., Uksal U. Guidelines for the management of tinea capitis in children // *Eur. Society for Pediatr. Dermatol. Pediatr. Dermatol.*— 2010.— Vol. 27, N 3.— P. 226–228.
  26. Komba E.V., Mgonza Y.M. The spectrum of dermatological disorders among primary school children in Dar es Salaam // *BMC Public Health*.— 2010.— Vol. 16.— P. 10: 765.
  27. Sakae H., Noguchi H., Ichinokawa Y., Hiruma M. Analysis of 25 cases of *microsporum canis* infection encountered at a dermatology clinic in Kumamoto during a recent 3-year period // *Med. Mycol. J.*— 2011.— Vol. 52, N 2.— P. 139–144.

С.И. Наконечная

*Полтавский областной клинический кожно-венерологический диспансер*

## Практический опыт применения тербинафина в терапии микроспории гладкой кожи с преимущественным поражением пушковых волос

**Цель работы** — изучить клиническую эффективность тербинафина при микроспории гладкой кожи с преимущественным поражением пушковых волос у детей и взрослых.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 55 больных микроспорией гладкой кожи в возрасте от 3 до 47 лет, из них 6 взрослых и 49 детей. У 50 больных отмечалось поражение пушковых волос. Всем пациентам был назначен тербинафин в зависимости от массы тела: при массе тела менее 20 кг — 62,5 мг (1/4 таблетки), от 20 до 40 кг — 125 мг (1/2 таблетки), с массой тела более 40 кг — 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Продолжительность приема тербинафина составляла от 2 до 6 недель в зависимости от локализации патологического процесса. Системная терапия сочеталась с наружным лечением.

**Результаты и обсуждение.** В результате лечения тербинафином достигнуто клиническое и этиологическое выздоровление у всех 55 больных микроспорией гладкой кожи с преимущественным поражением пушковых волос. Длительность приема тербинафина составляла от 2 до 6 недель в зависимости от локализации патологического процесса, что обусловлено разными размерами и особенностями расположения пушковых волос на разных участках тела. Отмечалась хорошая переносимость препарата у взрослых и детей без изменений показателей общих и биохимических анализов крови, мочи после окончания курса терапии.

**Выводы.** Системный антимикотик тербинафин является эффективным и безопасным при микроспории гладкой кожи с преимущественным поражением пушковых волос у детей и взрослых. Срок приема тербинафина зависит от локализации патологического процесса. Своевременное назначение тербинафина, даже при распространенном характере заболевания, позволило избежать поражения пушковых волос и ускорить клиническое и микологическое выздоровление.

**Ключевые слова:** гладкая кожа, пушковые волосы, микроспория, дети, поражение, лечение, тербинафин.

S.I. Nakonechna

*Poltava Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary*

## Practical experience of using terbinafine in the treatment of microsporia of smooth skin mainly affecting the vellus hair

**Purpose** — to examine the clinical efficacy of terbinafine in the treatment of microsporia of smooth skin mainly affecting the vellus hair in children and adults.

**Materials and methods.** We observed 55 patients with microsporia of smooth skin aged from 3 to 47 years, including 6 adults and 49 children. Lesions of vellus hair were fixed in 50 patients. All patients were prescribed terbinafine depending on the body weight: for less than 20 kg of body weight — 62.5 mg (1/4 tablets), 20 to 40 kg — 125 mg (1/2 tablet), more than 40 kg — 250 mg (1 tablet) once a day. The duration of terbinafine administration ranged from 2 to 6 weeks depending on the localization of the pathological process on the smooth skin. Systemic therapy combined with external treatment.

**Results and discussion.** Terbinafine treatment of 55 patients with microsporia of smooth skin mainly affecting the vellus hair provided clinical and etiological recovery in all patients. Duration of terbinafine administration ranged from 2 to 6 weeks depending on the localization of the pathological process, which is caused by different size and location features

of vellus hair on different parts of the body. There was good tolerability in adults and children without changing the general and biochemical blood and urine tests after completion of therapy.

**Conclusions.** Systemic antimycotic terbinafine is effective and safe in treating microsporia of smooth skin mainly affecting the vellus hair in children and adults. The duration of terbinafine therapy depended on the localization of the pathological process in the smooth skin. Timely administration of terbinafine allowed us to avoid damage of vellus hair and accelerate clinical and mycological cure even with widespread nature of the disease.

**Key words:** microsporia of smooth skin, children, affection of vellus hair, treatment, terbinafine.

---

**Дані про автора:**

**Наконечна Світлана Іванівна**, лікар-дерматовенеролог диспансерного відділення Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру  
36011, м. Полтава, вул. Енгельса, 12. Тел. (053 22) 7-43-44. E-mail: svet-la-na70@mail.ru

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, А.С. Чеховская, И.А. Пятикоп  
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

## Оптимизация лечения онихомикозов путем использования препаратов, улучшающих структуру ногтевой пластины и ее рост

Онихомикозы являются одной из актуальных медико-социальных проблем. В работе раскрыты преимущества сочетанной комплексной терапии больных онихомикозом с использованием системных антимикотиков и витаминного препарата «Волвит» перед стандартной схемой лечения путем сравнительного исследования двух групп. Проведена оценка эффективности терапевтического комплекса на основании результатов клинических и микологических исследований. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный комплекс является эффективным и безопасным в применении и позволяет достичь клинического и этиологического излечения.

### Ключевые слова

Онихомикоз, ногтевые пластины, динамика роста, витамины, системный антимикотик, «Волвит».

Во всем мире увеличивается количество больных онихомикозами кистей и стоп, которыми страдает от 5 до 10 % населения. В 80 % онихомикозы поражают пальцы стоп и в 20 % — кистей. Успехи последних десятилетий в лечении онихомикозов позволяют значительно повысить качество жизни пациентов. Однако распространенность этого заболевания, позднее обращение, семейственность случаев, недостаточное выявление и обращение инфицированных, большая длительность периода контагиозности больных и увеличение количества пациентов позволяют считать лечение больных онихомикозом одной из актуальных медико-социальных проблем [4, 5].

При онихомикозах в патологический процесс вовлекаются ногтевые пластины кистей или стоп. Ногтевая пластина на руках вырастает за 1 мес на 2–4,5 мм, или в среднем на 0,1 мм в день. Ногти на ногах растут в 1,5 раза медленнее, вырастая на 1–2 мм в мес. Полностью ногтевая пластина на руках отрастает за 4–6 мес, а на ногах — за 12–18 мес. Ногти разных пальцев на одной кисти или стопе растут также с разной скоростью, причем медленнее остальных отрастают ногти на больших пальцах [8]. На скорость роста влияют различные факторы. Ногти растут

быстрее у детей, чем у взрослых, у молодых мужчин, чем у молодых женщин, а с возрастом это соотношение меняется. Медленнее всего растут ногти у пожилых людей. Несколько выше скорость роста ногтей днем. Медленнее ногти растут зимой и у людей, живущих в местностях с холодным климатом. Скорость роста ногтей может повышаться при беременности. Травмы и удаление всей пластины ногтя стимулируют ее образование. Замедляют рост гипо- или авитаминозы, общие тяжелые заболевания, приводящие к недостаточности функции матрикса. Образование пластины значительно ухудшается при лечении цитостатиками [6, 7, 11].

В комплексном лечении онихомикозов широко применяются системные антимикотики. Лечение этой патологии длительное и требует тщательного мониторинга за функциональным состоянием печени, желчевыводящей системой. Поскольку при длительном применении системных антимикотиков возможны побочные эффекты в виде диспепсических явлений (тошнота, рвота, ощущение переполнения или боль в животе, иногда снижение аппетита, потеря или изменение вкуса во время лечения), аллергических реакций (крапивница), головной боли и головокружения, фотосенсибилизации, токсич-

ческих эффектов — гепатотоксичность, агранулоцитоз, повреждения органа зрения и некоторые другие [5], применение в комплексном лечении онихомикозов гепатопротекторов и средств, улучшающих структуру ногтевых пластин, будет способствовать более быстрому их росту, наступлению более ранней микологической негативации, что позволит сократить сроки применения системных антимикотиков и уменьшить риск развития побочных эффектов. К препаратам, которые положительно влияют на структуру кожи и ее придатков, относится биотин (витамин Н) [6, 7].

В состав препарата «Волвит» входит витамин, относящийся к водорастворимым витаминам группы В (биотин, или витамин Н). Биотин оказывает влияние на обменные процессы, принимает участие в карбоксилировании, декарбоксилировании, дезаминировании белков и углеводов, участвует в обмене липидов, является важным компонентом, необходимым для нервно-трофических процессов и дифференцировки клеток [6, 9].

Биотин участвует в создании кератина, необходимого для строения матрикса волоса и ногтевой пластины, способствует улучшению их структуры, роста, снимает проявления ранней депигментации волоса. Биотин представляет собой источник серы, способствуя образованию коллагена, и таким образом положительно влияет на структуру кожи и ее придатков (волос, ногтей), нормализует функционирование сальных желез. Эти возможности биотина применимы для снижения активности процессов старения и восстановления кожных изменений [2, 9].

Цель работы — оценить эффективность терапевтического комплекса, включающего системный антимикотик и препарат «Волвит» производства «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД» (Индия) в лечении онихомикозов кистей и стоп.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 40 пациентов с онихомикозом кистей и стоп в возрасте от 34 до 75 лет. Диагноз подтвержден микроскопически. Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. Лечение всех больных проводилось в отделении дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

До лечения все пациенты проходили комплексное клиничко-лабораторное обследование. У всех пациентов до и после лечения исследовали общий анализ крови (уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ), общий анализ мочи (оценивали удельный вес, рН, белок, глю-

козу, лейкоциты, эритроциты, цилиндры) и оценивали состояние функции печени (определены показатели аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, глюкозы, билирубина общего и синтетической функции печени — общего белка) [3, 10].

Микологическое исследование ногтевых пластин у пациентов обеих групп проводили методом микроскопии неокрашенных препаратов с предшествующей обработкой (просветлением) исследуемого материала. Патологический материал собирали и микроскопировали до начала лечения и на 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й и 16-й неделях лечения [1].

У всех пациентов до, после и во время лечения каждые 2 недели оценивали субъективные признаки заболевания (зуд, болезненность), данные объективного обследования (длина ногтевой пластины от ногтевого валика до дистального конца, мокнутие, гиперемия, шелушение, сухость кожи, трещины, микроскопия ногтевых пластин). Регистрацию объективных признаков поражения ногтевых пластин до и после лечения проводили по таким параметрам: дистальное поражение, латеральное поражение, тотальное с вовлечением ростковой зоны, тотальное без вовлечения ростковой зоны, подногтевой гиперкератоз, онихолизис, изменение роста здоровой ногтевой пластины. Степень выраженности признака оценивали по следующей шкале:

- 0 — без признака
- 1 — слабая
- 2 — умеренная
- 3 — значительная.

Основная группа составила 30 человек: 15 (50 %) мужчин и 15 (50 %) женщин, получавших комплексное лечение, которое включало системный антимикотик и препарат «Волвит». Длительность заболевания варьировала от 2 мес до 10 лет.

Системный антимикотик применяли по схеме согласно инструкции «Волвита» по 5 мг 1 раз в сут перед едой в течение всего курса лечения системным антимикотиком. Курс лечения системным антимикотиком составлял 1,5 мес при онихомикозе кистей и 3 мес при онихомикозе стоп.

В контрольную группу вошли 10 человек: 2 (20 %) мужчин и 8 (80 %) женщин. Пациенты этой группы получали терапию системным антимикотиком. Курс лечения препаратом составил 1,5 мес при онихомикозе кистей и 3 мес при онихомикозе стоп.

## Результаты и обсуждение

Эффективность исследуемого комплекса оценивали на основании результатов клинических и

Таблица 1. Динамика разрешения субъективных признаков у пациентов основной и контрольной групп в процессе лечения

Субъективные признаки	Количество пациентов (%)									
	Основная группа					Контрольная группа				
	4-я неделя	6-я неделя	8-я неделя	10-я неделя	12-я неделя	4-я неделя	6-я неделя	8-я неделя	10-я неделя	12-я неделя
Болезненность	14 (58,3)	5 (20,8)	5 (20,8)	—	—	2 (25)	3 (37,5)	2 (25)	—	1 (12,5)
Зуд	10 (47,6)	10 (47,6)	1 (4,8)	—	—	2 (40)	3 (60)	—	—	—

Таблица 2. Динамика роста ногтевых пластин у пациентов основной и контрольной групп

Объективный признак	Длина ногтевой пластины от ногтевого валика до дистального конца, см		
	До лечения	После лечения	Прирост
Основная группа (n = 30)	0,40 ± 0,05	1,38 ± 0,06	0,98 ± 0,03
Контрольная группа (n = 10)	0,71 ± 0,08	1,13 ± 0,08	0,42 ± 0,03

микологических исследований. Клиническая оценка метода включала в себя оценку жалоб, динамики объективных проявлений заболевания. Микологическая эффективность заключалась в элиминации грибов.

В процессе лечения у пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика кожного процесса: значительно уменьшились зуд, болезненность, а также гиперемия, шелушение, мацерация. У пяти пациентов, у которых ониомикоз сочетался с микозом стоп, отмечалась активная эпителизация трещин, у больных с дисгидротической формой поражения прекращалось появление свежих пузырьковых элементов, имеющиеся ранее пузырьки подсыхали, отшелушивались.

Болезненность полностью отсутствовала у шести пациентов основной группы. Из 24 больных, у которых в начале лечения имелась болезненность, у 14 (58,3 %) пациентов она регрессировала на 4-й неделе, у 5 (20,8 %) больных — на 6-й неделе и у 5 (20,8 %) пациентов — на 8-й неделе.

Зуд полностью исчез у 9 пациентов основной группы (4 мужчины и 5 женщин). Из остальных пациентов (21) на 4-й неделе лечения зуд регрессировал в 10 (47,6 %) случаях и у столько же обследованных — на 6-й неделе. У одного (4,8 %) больного зуд сохранялся до 8-й недели лечения.

В контрольной группе болезненность полностью отсутствовала у 2 пациентов. Из 8 человек, которых в начале лечения беспокоила болезненность, у 2 (25 %) она регрессировала на 4-й неделе, у 3 (37,5 %) — на 6-й, у 2 (25 %) — на 8-й и у 1 (12,5 %) — на 12-й неделе.

Зуд полностью исчез у 5 пациентов контрольной группы; у 2 (40 %) прекратился на 4-й неделе лечения, у 3 (60 %) — на 6-й. Данные представлены в табл. 1.

Анализируя данные табл. 1, можно отметить, что на 4-й неделе лечения в основной группе процент пациентов, у которых регрессировала болезненность, превышал таковой в контрольной группе в 2,3 раза. На 12-й неделе отмечался регресс болезненности в 100 и 87,5 % случаев соответственно. Таким образом, полный регресс болезненности наступил у пациентов основной группы на 8-й, а у пациентов контрольной группы только на 12-й неделе лечения.

Установлено, что на 4-й неделе лечения в основной группе процент пациентов, у которых зуд полностью регрессировал, превышал таковой в контрольной группе в 1,2 раза. Полный регресс зуда отмечен у всех пациентов основной группы на 8-й неделе, а в контрольной группе — на 6-й неделе.

Для оценки динамики отрастания ногтевых пластин у пациентов двух групп проводилось измерение длины ногтевой пластины от ногтевого валика до дистального края до начала исследования и на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 12-й и 16-й неделях лечения. Для сравнения показателей основной и контрольной групп применен метод Стьюдента—Фишера для независимых выборок. Данные представлены в табл. 2.

Сравнивая данные табл. 2, можно отметить, что в контрольной группе показатель прирос-

та отрастания ногтевых пластин составил  $(0,42 \pm 0,03)$  см, а в основной —  $(0,98 \pm 0,03)$  см, что свидетельствует об ускорении отрастания ногтей у пациентов основной группы в 2,3 раза.

Как известно, от скорости роста ногтевой пластины зависит не только скорость нормализации ее структуры (клиническая ремиссия), но и элиминации грибов.

Полная клиническая ремиссия и элиминация грибов из пораженных ногтевых пластин в процессе лечения терапевтическим комплексом с использованием системного антимикотика и «Волвита» у пациентов основной группы отмечена на 8-й неделе у одной пациентки с онихомикозом кистей, что составило (3,3 %), на 12-й неделе у большинства пациентов основной группы — 19 человек, что составило 63,3 %, и на 10-й неделе — у 9 (30 %) человек. И только у одного (3,3 %) пациента негативация грибов при микроскопическом исследовании наступила на 16-й неделе лечения.

В контрольной группе, в которой пациенты получали только системный антимикотик, полная клиническая ремиссия и элиминация грибов из ногтевых пластин происходила в одинаковой степени на 12-й и 16-й неделях лечения — по 5 (50 %) пациентов. На 10-й неделе негативация грибов в патологическом материале у пациентов этой группы еще не наступала. К концу 12-й недели отмечалась полная клиническая ремиссия у 29 (96,6 %) пациентов основной группы и только у 5 (50 %) контрольной. Данные представлены в табл. 3.

Сравнивая данные табл. 3, можно отметить, что микологическая негативация у пациентов основной группы наступала в более ранние сроки.

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что препарат «Волвит» хорошо переносится больными, не вызывает побочных и аллергических реакций, удобен в применении (достаточно одноразового приема в сутки). Использование витаминного препарата «Волвит» в комплексе с системными антимикотиками поз-

Таблица 3. Динамика негативации микологических исследований

Микологическая негативация	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)
	Количество больных (%)	Количество больных (%)
6 нед	—	—
8 нед	1 (3,3)	—
10 нед	9 (30,0)	—
12 нед	19 (63,3)	5 (50,0)
16 нед	1 (3,3)	5 (50,0)

воляет достичь значительного улучшения структуры ногтевой пластины, что клинически проявляется в виде равномерной светло-розовой прозрачной окраски, блестящей гладкой поверхности, ровного и плотного свободного края, нормотрофичной структуры. Происходит ускорение процесса отрастания здорового ногтя у пациентов с онихомикозами за счет участия биотина в создании кератина и его стимуляции синтеза коллагена, так как он является источником серы, а также транспортирует серу в кожу и ее придатки (волосы, ногти) и таким образом положительно влияет на их структуру, что обеспечивает сокращение сроков до наступления клинической и микологической ремиссии.

## Выводы

Разработанный комплекс с использованием системного антимикотика и препарата «Волвит» можно рекомендовать для применения в дерматологической практике как современный комплексный метод эффективного лечения онихомикозов кистей и стоп, позволяющий в более короткие сроки достичь клинической ремиссии с элиминацией возбудителя, улучшить структуру ногтевых пластин, значительно ускорить их отрастание.

## Список литературы

1. Аравийский Р. А., Горшкова Г. И. Практикум по медицинской микологии. — СПб: Изд-во СПбМАПО, 1995. — 40 с.
2. Киричек Л.Т. Витамины как средства фармакотерапии // Doctor. — 2002. — № 6. — С. 79—82.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.
4. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні уявлення про терапію при онихомикозах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2008. — № 6. — С. 65—69.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Безрученко И.А. Новые возможности в лечении грибковых поражений кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2008. — № 9. — С. 80—82.
6. Кутасевич Я.Ф., П'ятикоп І.О., Зіміна Т.В. та ін. Сучасне лікування онихомикозів: методичні рекомендації. — Харків, 2000. — 13 с.
7. Кутасевич Я.Ф., Зими́на Т.В. Современная стратегия лечения онихомикозов // Журн. дерматол. и венерол. — 1999. — № 2 (8). — С. 54—55.
8. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. — М.: Гэотар Медицина, 1998. — 126 с.
9. Тищенко Л.Д. Витамины в дерматологии. — М., 1987. — 93 с.
10. Франклин Т., Сноу Дж. Биохимия антимикробного действия: пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 240 с.
11. Baran R., Dawber R.P.R., Haneke E. et al. A text atlas of nail disorders. Techniques in investigation and diagnosis / 3rd edn. — London: Taylor and Francis, 2003. — 343 p.

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, Г.С. Чеховська, І.О. П'ятикоп

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

## Оптимізація лікування оніхомікозів шляхом використання препаратів, що поліпшують структуру нігтьової пластини та її ріст

Оніхомікози є однією з актуальних медико-соціальних проблем. У роботі розкрито переваги поєднаної комплексної терапії хворих на оніхомікози з використанням системних антимікотиків і вітамінного препарату «Волвіт» перед стандартною схемою лікування шляхом порівняльного дослідження двох груп. Проведено оцінку ефективності терапевтичного комплексу на підставі результатів клінічних та мікологічних досліджень. Отримані результати свідчать, що розроблений комплекс є ефективним і безпечним у застосуванні і дає змогу досягти клінічного та етіологічноговилікування.

**Ключові слова:** оніхомікоз, нігтьові пластини, динаміка росту, вітаміни, системний антимікотик, «Волвіт».

Ya.F. Kutasevych, I.A. Oleinik, A.S. Chehovskaya, I.A. Pyatikop

SI «Institute for Dermatology & Venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Optimization of onychomycosis treatment with products that improve the structure of nail plate and its growth

Onychomycoses are one of the pressing health and social problems. The paper reveals the advantages of combined adjuvant therapy of patients with onychomycosis using systemic antimycotics and vitamin preparation «Volvit» over the standard regimen of treatment through a comparative study of two groups. The effectiveness of the therapeutic complex was evaluated basing on clinical and mycological studies. The results indicate that the complex of treatment is effective and safe in use and allows achieving clinical and etiological cure.

**Key words:** onychomycosis, nail plates, growth dynamics, vitamins, systemic antimycotic, «Volvit». □

---

### Дані про авторів:

**Кутасевич Яніна Францівна**, д. мед. н., проф., зав. відділу дерматології інфекційних і паразитарних захворювань шкіри  
ДУ «ІДВ НАМНУ»

61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 725-00-62

**Олійник Ірина Олександрівна**, д. мед. н., гол. наук. співр. відділу дерматології інфекційних і паразитарних захворювань шкіри  
ДУ «ІДВ НАМНУ»

**Чеховська Ганна Станіславівна**, лікар-дерматолог, пошукач відділу дерматології інфекційних і паразитарних захворювань шкіри  
ДУ «ІДВ НАМНУ»

**П'ятикоп Інна Олександрівна**, к. мед. н., мол. наук. співр. відділу дерматології інфекційних і паразитарних захворювань шкіри  
ДУ «ІДВ НАМНУ»

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

## Макролиды как средство этиотропной терапии в дерматовенерологии

Статья посвящена антибиотикам группы макролидов и особенностям их применения в дерматовенерологии. Эти препараты широко используются в клинической практике дерматовенеролога для лечения инфекций мочеполовых путей, кожи и мягких тканей. Макролиды известны более 40 лет, когда был создан эритромицин. Интерес к макролидам возрос в восьмидесятых — девяностых годах прошлого столетия после осознания роли хламидий и микоплазм при воспалительных заболеваниях человека. Созданы новые макролиды с улучшенными, в сравнении с эритромицином, микробиологическими и фармакокинетическими параметрами. В статье описаны особенности действия джозамицина, азитромицина и кларитромицина. Показано применение современных макролидов для лечения венерических болезней и бактериальных инфекций кожи.

### Ключевые слова

Инфекции, передающиеся половым путем, инфекции кожи и мягких тканей, хламидиоз, лечение, макролиды, джозамицин.

### Фармакологические свойства

Макролиды — антибиотики, основу структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Первый из макролидов эритромицин, полученный в 1952 году, широко применяется для лечения инфекций мочеполовых путей, кожи и мягких тканей. Возрастающее интереса к макролидам произошло в восьмидесятых—девяностых годах после осознания роли хламидий и микоплазм в этиологии воспалительных заболеваний половых органов, передаваемых половым путем. Были созданы новые макролидные антибиотики с улучшенными по сравнению с эритромицином фармакокинетическими и микробиологическими параметрами, а также более благоприятным профилем безопасности. В настоящее время группа макролидов насчитывает более десяти различных субстанций, которые в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце делятся на три группы: 1) 14-членные макролиды: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диритромицин, кларитромицин, флуритромицин; 2) 15-членные: азитромицин; 3) 16-членные: спирамицин, джозамицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин [11].

Структурные особенности определяют различия в фармакокинетике и антибактериальной активности макролидов, а также их переносимости и лекарственного взаимодействия. Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы. При этом ингибируются реакции транслокации и транспептидации, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи [12].

Одним из наиболее активных макролидов является джозамицин. Он обладает высокой активностью против грамположительных кокков (*S. pyogenes*, *S. aureus*). Он хорошо действует на возбудителя эритразмы (*Corynebacterium minutissimum*), моракселлу (*Moraxella catarrhalis*), легионеллы (*Legionella spp.*), кампилобактеры (*Campylobacter spp.*), листерии (*Listeria monocytogenes*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis et genitalium*), уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*). Джозамицин активен против гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*), боррелий (*Borrelia burgdorferi*), возбудителей раневой инфекции

Таблица 1. Активность макролидов против хламидий и микоплазм (8—10)

Препарат	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
Эритромицин	0,06	> 32	0,12—2,0
Рокситромицин	0,03	8—64	0,06—1,0
Диридрицин	0,01—0,02	—	—
Кларитромицин	0,007	8—64	0,025—1,0
Азитромицин	0,125	2—16	0,12—1,0
Джозамицин	0,03	0,02—0,5	0,05—0,8
Мидекамицин	0,06	0,008—0,12	0,03—0,25
Спирамицин	0,5	—	3—15 (МПК <sub>90</sub> )

Таблица 2. Сравнительная фармакокинетика макролидов (7, 11, 12)

Препарат	Доза, мг	T <sub>max</sub> , ч	C <sub>max</sub> , мг/л	AUC, мг/(ч · л)	T <sub>1/2</sub> , ч
Азитромицин	500	2—3	0,4	6,7	35—54
Кларитромицин	500	2—3	0,4	18,9	5
Диридрицин	500	4—4,5	0,1—0,5	1	16—65
Эритромицин основание	500	1—5	1,9—3,8	5,8—11,2	1,5—2,5
Джозамицин	1000	1	3,8	7,9	1,5—2,5
Рокситромицин	150	1—3	5,4—7,9	53,0—81	10,5
Мидекамицин	300	1,6	10,8	81	11,3
Спирамицин	3000	5—10	1,6—2,8	13,6	8/14

Примечание. T<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации в крови, C<sub>max</sub> — величина максимальной концентрации, AUC — площадь под фармакокинетической кривой, T<sub>1/2</sub> — период полувыведения.

при укусах животных (*Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*) и некоторых бактериоидов, включая *Bacteroides fragilis*. Джозамицин обладает высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреаплазм (табл. 1). После приема внутрь макролиды частично разрушаются под воздействием соляной кислоты желудка. В наибольшей степени это касается эритромицина и олеандомицина. Повышенную устойчивость к кислоте имеют новые макролиды — джозамицин и кларитромицин. Существенное влияние на биодоступность макролидов может оказывать пища. Пища замедляет скорость абсорбции рокситромицина и азитромицина, не влияя на ее объем [7, 10].

Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и дозы (табл. 2). С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается. Наиболее высокие сывороточные концентрации

отмечаются при приеме рокситромицина, что можно связывать с его относительно низким тканевым аффинитетом. Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией. Джозамицин является оптимальным с этой точки зрения, поскольку создает высокие концентрации и в сыворотке крови, и в тканях. Он хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. По способности проходить через различные гистогематические барьеры (за исключением гематоэнцефалического) макролиды превосходят β-лактамы и аминогликозиды. Джозамицин накапливается в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкостях, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем при воспалении проницаемость препарата в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации джозамицина,

создаваемые в этих органах и средах, превышают минимальную ингибирующую концентрацию для основных патогенов. В отличие от многих других антибиотиков джозамицин хорошо проникает внутрь клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значение при инфекциях, вызванных внутриклеточными патогенами (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* и др.). Существенным является также то, что джозамицин (наряду с азитромицином и кларитромицином) способен проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в очаг воспаления [10].

Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450 (изоформа CYP3A4) с образованием как неактивных метаболитов, так и соединений, обладающих антибактериальными свойствами (например, 14-гидроксикларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5–10 %. Период полувыведения варьирует от 1,5 (эритромицин, джозамицин) до 65 ч (диритромицин). При нарушении функции почек период полувыведения не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. При циррозе печени может значительно увеличиваться период полувыведения эритромицина и джозамицина.

Макролиды рассматривают как одну из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьезные нежелательные реакции. Наиболее типичны для макролидов реакции со стороны верхних отделов пищеварительного канала в виде боли, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут наблюдаться и при внутривенном введении. Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику пищеварительного канала. Установлено, что эти препараты являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики — мотилину.

16-членные препараты (джозамицин) реже вызывают диспептические явления. Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко. Возможно развитие суперинфекции (*Candida*, грамотрицательные бактерии). Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко [8, 11].

В процессе биотрансформации 14-членные макролидные антибиотики способны превра-

щаться в нитрозоалкановые формы, которые связываются с цитохромом P-450 и образуют с ним неактивные комплексы. Тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарственных препаратов, повышая их концентрацию в крови и усиливая не только терапевтические эффекты, но и риск токсичности. Наиболее сильным ингибитором цитохрома P-450 является тролеандомицин. Другие препараты по выраженности воздействия можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин > джозамицин [11, 12]. Большинство сообщений о лекарственном взаимодействии макролидов, имеющем клиническое значение, касается эритромицина и кларитромицина. Использование их в сочетании с варфарином, карбамазепином или теофиллином чревато развитием нежелательных реакций, свойственных этим препаратам. Следует избегать одновременного назначения эритромицина (и, возможно, других макролидов) и циклоспорина. При сочетании эритромицина с ловастатином отмечены случаи тяжелой миопатии и рабдомиолиза. Антигистаминные препараты терфенадин и астемизол, а также прокинетики цизаприд противопоказаны больным, принимающим эритромицин или кларитромицин, вследствие высокого риска развития фатальных нарушений сердечного ритма. Макролиды способны повышать биодоступность дигоксина при приеме внутрь благодаря подавлению микрофлоры толстой кишки (*Eubacterium lentum*), которая инактивирует дигоксин. Всасывание некоторых макролидов, особенно азитромицина, в пищеварительном канале может ослабляться при приеме антацидов.

### Применение в дерматологии

Макролиды эффективны при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей (импетиго, фурункулез, фолликулит, целлюлит, паронихия), при этом не уступают клоксациллину и диклоксациллину. Однако необходимо иметь в виду, что существуют штаммы *S. aureus*, резистентные к эритромицину. При стрептококковых инфекциях (стрептодермия) препаратом выбора является джозамицин. Необходимость системного применения антибиотиков может возникнуть при угревой болезни средних и тяжелых форм (*acne vulgaris*). Назначение джозамицина представляет собой эффективный метод лечения угревой сыпи, причем длительный прием препарата не ведет к селекции резистентных штаммов *Propionibacterium acne*, играющего важную роль в этиологии данной инфекции. Джо-

замидин використовується також для лікування еритразми (возбудитель — *C. minutissimum*).

### Применение в венерологии

Благодаря антимикробному спектру и особенностям распределения макролиды рассматривают как антибиотики, практически идеально подходящие для лечения инфекций, передающихся половым путем. Макролиды обладают высокой активностью *in vitro* против *C. trachomatis* и находят широкое применение при хламидиозе половых путей как у женщин, так и у мужчин. Джозамицин, спирамицин и кларитромицин рассматривают как препараты выбора для лечения хламидийных инфекций у беременных и детей. В контролируемых исследованиях, проведенных у пациентов с негонококковыми уретритами и цервицитами (возбудители — *C. trachomatis*, *U. urealyticum*), выявлена высокая эффективность эритромицина, спирамицина, кларитромицина, рокситромицина и азитромицина [1, 10]. Макролиды способны вызвать эрадикацию *U. urealyticum* из мочевого канала мужчин, в том числе 10 % изолятов, устойчивых к тетрациклинам. В то же время они не приводят к эрадикации этого микроорганизма из половых путей женщин. Макролиды остаются препаратами резерва для лечения первичного и вторичного сифилиса у пациентов, которые в силу каких-то причин не могут принимать пенициллин или тетрациклины [2, 3]. В связи с тем, что по эффективности он несколько уступает тетрациклинам, состояние больных следует тщательно контролировать. Имеются данные о возможности использования макролидов при мягком шанк-

ре (шанкроиде), вызванном *Haemophilus ducreyi*. Многие штаммы этого возбудителя устойчивы к пенициллинам, тетрациклинам и сульфаниламидам. В Украине макролиды применяют при гонорее, поскольку большинство штаммов, циркулирующих на территории Украины, сохранили чувствительность к макролидам [3].

Согласно большинству современных исследований джозамицин является наиболее эффективным антибиотиком-макролидом для лечения урогенитальных инфекций. Назначение джозамицина по 500 мг 2–3 раза в сутки *per os* в течение 15–20 дней обеспечивает более чем 93 % микробиологическое выздоровление и примерно 100 % клиническое выздоровление. Совокупность полученных данных позволяет считать джозамицин базовым препаратом для лечения урогенитальных инфекций [2, 4–6].

### Выводы

Макролиды — одна из наиболее часто используемых групп антибиотиков в дерматовенерологии. Эти препараты имеют широкий спектр антимикробной активности и благоприятные фармакокинетические свойства, высокую активность и характеризуются хорошей переносимостью пациентами, что позволяет широко применять их как для лечения, так и для профилактики многих инфекций. Наблюдается переход к дифференцированному назначению макролидов, исходя из микробиологических и фармакокинетических данных, подтвержденных контролируемыми клиническими исследованиями. Джозамицин имеет несомненные достоинства в плане безопасности и эффективности.

### Список литературы

1. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Монография. — К.: Геркон, 2005. — 524 с.
2. Мавров Г.И., Бондаренко Г.М., Чінов Г.П. та ін. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламидіоз та сифіліс шляхом регулювання цитокинового профілю: Методичні рекомендації. — К.: Геркон, 2005. — 23 с.
3. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Макролид джозамицин и его применение для лечения половых инфекций // Здоровье мужчины. — 2004. — № 2 (9). — С. 160–162.
4. Потеекаев Н.С., Пашипян М.Г., Пашипян А.Г. и др. Вильпрафен (джозамицин) в терапии урогенитального хламидиоза // Вестник дерматол. и венерол. (Москва). — 2000. — № 1. — С. 48–50.
5. Скрипкин Ю.К., Пашипян М.Г. Вильпрафен при лечении урогенитального хламидиоза // Клиническая фармакология и терапия (Москва). — 1999. — № 5. — С. 63–64.
6. Шупенько Н.М., Федорич П.В., Коган Б.Г., Струць С.В. Вильпрафен (джозамицин) в комплексном лечении урогенитального хламидиоза // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. — 2000. — № 2 (3). — 2000. — С. 212–215.
7. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). — New York, etc., 1995. — P. 51–60.
8. Grassi G., Grassi C. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). — New York, etc., 1995. — P. 95–119.
9. Leclerg R., Counvalin P. Resistance to macrolides, azalodes, and streptogramins // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). — New York, etc., 1995. — P. 31–40.
10. Ridgway G.L. Chlamydia and other sexually transmitted diseases // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). — New York, etc., 1995. — P. 147–154.
11. Steigbigel N.H. Macrolides and clindamycin // Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). — New York, etc., 1995. — P. 334–346.
12. Vanuffel P., Cocito C. Mechanism of action of streptogramins and macrolides // Drugs. — 1996. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 20–30.

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

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

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

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

## Макроліди як засіб етіотропної терапії в дерматовенерології

Статтю присвячено антибіотикам групи макролідів і особливостям застосування їх у дерматовенерології. Ці препарати широко використовуються в клінічній практиці дерматовенеролога для лікування інфекцій сечостатевого шляху, шкіри і м'яких тканин. Макроліди відомі більш як 40 років, коли було створено еритроміцин. Інтерес до макролідів зріс у вісімдесятих — дев'яностих роках минулого сторіччя після усвідомлення ролі хламідій і мікоплазм при запальних захворюваннях людини. Створено нові макроліди з поліпшеними порівняно з еритроміцином мікробіологічними і фармакокінетичними параметрами. У статті описано особливості дії джозаміцину, азитроміцину і кларитроміцину. Показано застосування сучасних макролідів для лікування венеричних хвороб і бактеріальних інфекцій шкіри.

**Ключові слова:** інфекції, що передаються статевим шляхом, інфекції шкіри і м'яких тканин, хламідіоз, лікування, макроліди, джозаміцин.

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

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

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

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

## Macrolides as means of etiotropic therapy in dermatology and venereology

The article deals with macrolide antibiotics and features of their application in dermatovenerology. They are widely applied in clinical practice to treat sexually transmitted diseases, skin and soft tissue bacterial infections. Macrolides have been known for more than 40 years when erythromycin was created. The interest to Macrolides increased in 1980—1990-s after comprehension of Chlamydia and Mycoplasma role in inflammatory diseases. This provided powerful impetus to the development of new macrolides having better microbiological and pharmacokinetic properties than erythromycin. The article presents specific features of josamycine, azitromycine and claritromycine. The use of new macrolide antibiotics for treatment of genital and bacterial skin infections is described.

**Key words:** sexually transmitted infections, infections of skin and soft tissues, Chlamydia trachomatis, treatment, macrolides, josamycine. □

### Дані про авторів:

**Мавров Геннадій Іванович**, д. мед. н., проф. ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 706-32-00. E-mail: uniidiv@gmail.com

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

В.И. Степаненко, Б.Г. Коган, Л.А. Наумова

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Критерии эффективности местного лечения акне легкой и средней степени тяжести комбинацией бензоилпероксида 5 % с клиндамицином 1 %

*Acne vulgaris* значительно влияет на качество жизни пациентов. Быстрое развитие клинического эффекта при применении соответствующих препаратов ускоряет улучшение основных показателей качества жизни, в том числе эмоциональной и социальной его составляющих. По данным международных сравнительных исследований установлено, что лечение комбинацией бензоилпероксида 5 % с клиндамицином 1 % на фоне быстрого развития клинического эффекта значительно улучшают показатели качества жизни уже с 1-й недели лечения.

### Ключевые слова

Акне, лечение, комбинация бензоилпероксида 5 % и клиндамицина 1 %.

Угревая болезнь (акне) — одно из наиболее распространенных полиэтиологических заболеваний сально-волосяных фолликулов обструктивного и/или воспалительного характера, манифестация которого происходит в среднем у 80 % людей преимущественно в пубертатном периоде [6, 19]. Акне характеризуется гиперпродукцией кожного сала, нарушением процессов фолликулярной кератинизации, колонизацией *Propionibacterium acnes* и воспалением [3, 7].

Помимо основных дерматологических проявлений, акне имеет выраженное воздействие на качество жизни пациентов, включая физическую, эмоциональную и социальную составляющие [21, 22].

Оценка степени тяжести акне основывается на наиболее признанных объединенных подходах, согласно которым определяется характер элементов акне, их распространенность и подсчитывается их количество. Такие подходы представлены в классификациях, предложенных Rochi и соавт. (1991), Gollnick и Orfanos (1993) с дальнейшей модификацией Plewig и Kligman (2004) и Российского общества дерматовенерологов (2010) [2, 18].

Особую актуальность проблема акне приобретает в период пика заболеваемости в пубертатном возрасте, когда отмечается длительное и

упорное течение угревых высыпаний вплоть до формирования стойких акнеформных элементов, которые могут сохраняться на протяжении всей жизни.

В силу того, что акне при относительно незначительных изменениях физического состояния может существенно ухудшать эмоциональную и социальную составляющие качества жизни, особенно у подростков, это необходимо учитывать при выборе тактики лечения [8, 15, 20].

Последние исследования продемонстрировали, что акне может быть ассоциировано с определенным спектром психологических нарушений, включая депрессию, суицидальные попытки, тревожность, психосоматические симптомы и социальное угнетение [6]. Иногда даже незначительный косметический дефект приводит к психоэмоциональным нарушениям и социальной дезадаптации пациентов.

Психоэмоциональные расстройства выявляются у 50 % пациентов с угревой болезнью. Наиболее часто они проявляются в виде нозогенной депрессии невротического уровня и протекают по астено-тревожному и тревожному типам. Максимальная частота психоэмоциональных расстройств наблюдается при средней и тяжелой степени тяжести акне, при этом может быть характерна обратная зависимость

выраженности психоэмоциональных расстройств от степени тяжести и длительности заболевания [1].

Степень негативного воздействия акне на качество жизни часто не коррелирует с объективным состоянием пациентов, и, следовательно, для оценки степени тяжести акне используют не только объективный анализ количества и полиморфизма воспалительных/невоспалительных элементов, но и опросники, например, APSEA (оценка психологического и социального эффектов акне), ADI (индекс нетрудоспособности пациентов с акне), CADi (кардифский индекс нетрудоспособности пациентов, которые страдают акне (Cardiff Acne Disability Index), AQOL (шкала качества жизни пациентов с акне), acne-QoL (оценка качества жизни у пациентов с акне), сокращенный опросник PHQ-2 — для определения тяжести депрессии и ангедонии (Questionnaire for identification of depression and anhedonia) [12, 14, 17].

Опросники либо отдельные вопросы для определения степени негативного воздействия акне на психологическое состояние пациента могут использоваться в составе диагностического алгоритма для уточнения степени тяжести заболевания.

Чрезвычайно важной для практического врача является ранняя диагностика, правильная клиническая оценка, включающая, помимо дерматологических проявлений, и психоэмоциональные, своевременное назначение эффективных и безопасных препаратов в зависимости от клинической формы заболевания. Это позволяет избежать состояния дисморфофобии, неудач в лечении и улучшить качество жизни больных. Кроме того, по мнению экспертов Глобального альянса, не существует ни единого случая акне, при котором можно было бы оправдать возникновение постакне рубцов, обусловленных поздним обращением пациентов, неправильным уходом за кожей или некорректным лечением на различных этапах заболевания [21]. В каждом конкретном случае следует использовать средства, эффективность которых доказана, а лечение должно быть под контролем квалифицированного специалиста.

Таким образом, терапия акне как хронического заболевания должна базироваться на принципах доказательности и одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза, включая предупреждение тяжелых последствий в виде рубцовых изменений, особенно на лице, а также улучшения психологического состояния пациента [4, 9, 10, 23].

В клинической практике для лечения акне от легкой до средней степени тяжести используют

комбинированные препараты, которые имеют большую эффективность по сравнению с монотерапией [16, 21]. Одним из таких препаратов является «Дуак», доказанная эффективность и благоприятный профиль безопасности которого позволил специалистам Европейского дерматологического форума отнести его к средствам первой линии терапии папулопустулезной формы угревой болезни легкой и средней степени тяжести [16].

Неоднократно проводились сравнительные исследования эффективности различных комбинированных препаратов, содержащих, например, антибиотики (клиндамицина фосфат или эритромицин) и бензоилпероксид, топические ретиноиды и топические антибиотики или бензоилпероксид, топические антибиотики и цинк [16].

В свете вышеизложенного интересными представляются исследования эффективности комбинированного препарата, содержащего бензоилпероксид 5 % и клиндамицин 1 % (Duac®), в сравнении с адапаленом 0,1 % у пациентов с акне от легкой до средней степени тяжести [5]. 130 пациентов были рандомизированы для топического лечения *acne vulgaris* от легкой до средней степени тяжести с использованием бензоилпероксида/клиндамицина и адапалена 1 раз в сутки в течение 12 недель в мультицентровом одиночном слепом исследовании. Одной из ключевых точек эффективности лечения была оценка качества жизни (ОКЖ) пациентов на 2-й неделе лечения, определенная с помощью опросника Skindex-29 [11]. Опросник включал эмоциональную, функциональную и симптоматическую составляющие. Базовая ключевая точка эффективности лечения заключалась в оценке степени выраженности и количества угрей, появлении шелушения, покраснения, сухости кожи, а также отмечаемые пациентом ощущения жжения и зуда.

Через 2 нед лечения было установлено небольшое, но значимое улучшение показателей Global Skindex-29 у пациентов, которые получали комбинацию бензоилпероксида с клиндамицином ( $-4,04$ ;  $p < 0,001$ ). По окончании исследования значение Global Skindex-29 равнялось 9,8 у пациентов, получавших бензоилпероксид с клиндамицином, и 16,7 — у пациентов, которые лечились адапаленом. Значительные отличия в пользу «Дуака» отмечены в симптоматической составляющей Skindex-29 в течение всего периода наблюдения ( $p < 0,001$ ). На 2-й и 12-й неделе существенные различия в пользу «Дуака» между группами пациентов были установлены при анализе ответов, касающихся функциональной и эмоциональной составляющей

щих ( $p \leq 0,032$ ). Это выразалось в скорости уменьшения воспалительных элементов. Безусловно, такое заключение не является новым, поскольку известно, что время наступления эффекта на фоне лечения ретиноидами медленнее, чем у антибиотиков, однако, с точки зрения улучшения качества жизни пациентов, этот показатель напрямую связан со степенью выраженности патологического процесса на коже. Так, была выявлена прямая корреляционная связь между эмоциональными составляющими Skindex-29 у пациентов, получавших «Дуак», и результатами подсчета невоспалительных элементов акне ( $p = 0,0186$ ). В то же время показатели качества жизни пациентов, принимавших адапален, не коррелировали со степенью кожных проявлений акне. Результаты исследования А. Guerга-Таріа [5] полностью подтверждают данные других исследователей о том, что качество жизни пациентов с акне не зависит от степени его тяжести и масштаб улучшения клинических проявлений угревой сыпи на фоне некоторых препаратов оказывает соответствующий эффект на качество их жизни [16, 21].

Согласно полученным данным [5], авторы делают вывод, что «Дуак» в сравнении с адапаленом у пациентов с акне от легкой до средней степени тяжести в мультицентровом одиночном слепом исследовании имеет быстрое развитие клинического эффекта со значительным улучшением основных показателей качества жизни уже с 1-й недели после начала лечения.

Заслуживают внимания данные рандомизированного одиночного слепого исследования по сравнению эффективности топических комбинаций клиндамицина + бензоилпероксида (Dуac®) и эритромицина + цинка в лечении акне от легкой до средней степени тяжести [13]. Комбинация клиндамицина + бензоилпероксида показала более раннее начало развития эффекта с более выраженным уменьшением клинических проявлений акне, чем комбинация эритромицина + цинка. Так, количество пациентов, имеющих как минимум 30 % улучшения картины невоспалительных повреждений кожи при акне

к концу первой недели терапии составила 31,5 % для комбинации клиндамицина + бензоилпероксида, для комбинации эритромицина + цинка этот показатель составил 17,3 %. Аналогичная ситуация сохранялась и на 2-й неделе наблюдения, для комбинаций клиндамицина + бензоилпероксида и эритромицина + цинка, соответственно, зарегистрированы следующие данные: улучшение клинических проявлений акне от легкой до средней степени тяжести — 53,4 % и 36,0 % для невоспалительных элементов акне, 72,6 % и 53,3 % для воспалительных [13].

Не менее важными для практических врачей, принимающих во внимание скорость наступления эффекта топической терапии акне от легкой до средней степени тяжести, являются данные сравнительного исследования эффективности, переносимости и профиля безопасности фиксированных комбинаций: геля, содержащего клиндамицин 1 % + бензоилпероксид 5 % в сочетании с увлажняющими средствами, и геля, содержащего адапален 0,1 % + бензоилпероксид 2,5 % [24]. Авторы делают заключение, что оба комбинированных препарата хотя и имеют сходную эффективность лечения воспалительных и невоспалительных повреждений при акне после 12 нед их применения 1 раз в сутки (76,8 % и 72,2 %, соответственно для комбинаций клиндамицина + бензоилпероксида и адапалена + бензоилпероксида), однако комбинация клиндамицина 1 % + бензоилпероксида 5 % добивается большего успеха лечения за меньшее время в сочетании со значительно лучшей переносимостью и большим профилем безопасности [24].

## Выводы

Принимая во внимание, что акне является заболеванием, оказывающим значительное воздействие на качество жизни пациентов, особенно в подростковом возрасте, а также учитывая накопленные данные сравнительных исследований, при выборе терапии пациентов с *acne vulgaris* в каждом конкретном случае следует также учитывать скорость наступления эффекта с целью минимизации развития психоэмоциональных расстройств.

*Информация для профессиональной деятельности  
медицинских и фармацевтических работников.*

*Публикуется при содействии*

*ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»*

*DUAC/10/UA/06.11.2013/8019*

## Список літератури

1. Иванов О.Л., Самгин М.А., Монахов С.А., Львов А.Н. Характеристика и коррекция психоэмоциональных расстройств (ПЭР) у больных акне / Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов.— Т. 1.— М., 2005.— С. 90.
2. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. и др. Современные особенности патогенеза и терапии акне // Вестник дерматол. и венерол.— 2003.— № 1.— С. 9—15.
3. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Молочков А.В., Корнева Л.В. Акне: клиника, диагностика, лечение.— М., 2006.— 18 с.
4. Наказ МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312 «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» (додаток: протоколи надання медичної допомоги).
5. Aurora Guerra-Tapia. Effect of Benzoyl Peroxide 5 % Clindamycin combination gel versus Adapalen 0.1 % on Quality of life in patients with mild to moderate acne vulgaris: a randomized single-blind study // J. Drugs. Dermatology.— 2012.— Vol. 11.— P. 714—722.
6. Chu T.C. Acne and other facial eruptions // Medicine.— 1997.— Vol. 25.— P. 30—33.
7. Clinical Dermatology. Fourth edition by R.P.J.B. Weller, J.A.A. Hunter, J.A. Savin and M.V. Dahl.— 2008.— P. 163—170.
8. Dreno B., Alirezai M., Auffret N. et al. Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales // Ann. Dermatol. Venereol.— 2007.— Vol. 134.— P. 451—455.
9. Expert committee recommendations for acne management of the American academy of pediatrics // Pediatrics.— 2006.— Vol. 118.— P. 1188—1199.
10. Gollnick H., Cunliffe W.J., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— P. S1—37.
11. Sampogna F., Spagnoli A., Di Pietro C. et al. Field performance of the skindex-17 quality of life questionnaire: a comparison with the skindex-29 in a large sample of dermatological outpatients // J. Investigative Dermatology.— 2013.— Vol. 133, issue 1.— P. 104—109.
12. <http://www.dermatology.org.uk/quality/quality-cadi.html> (title screen).
13. Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac®) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. and Venereol.— 2007.— Vol. 21.— P. 311—319.
14. Layton A.M. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae // Amer. J. Clin. Dermatol.— 2001.— Vol. 2.— P. 135—141.
15. Mallon E. et al. The quality of life in acne // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 672—676.
16. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. Guidelines for the treatment of acne.— 2011.— P. 26.
17. Niemeier V., Kupfer J., Demmelbauer-Ebner M. et al. Coping with acne vulgaris: evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne // Dermatology.— 1998.— Vol. 196.— P. 108—115.
18. Pochi P.E., Shalita A.R., Strauss J.S. et al. Report of the consensus conference on acne classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990 // J. Am. Acad. Dermatol.— 1991.— Vol. 24.— P. 495—500.
19. Simpson N.B., Cunliffe W.J. Disorders of the sebaceous glands / Burns T., Breathnach S., Cox N. et al., editors.— Rook's textbook of dermatology. Seventh edition. Oxford: Blackwell Science; 2004.— P. 43.15—43.73.
20. Smithard A., Glazebrook C., Williams H.C. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 145.— P. 274—279.
21. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden D.D. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— Vol. 56.— P. 651—663.
22. Tan J.K. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence // Skin Therapy Lett.— 2004.— Vol. 9.— P. 1—3.
23. Webster G.F. Acne Vulgaris.— BMJ.— 2002.— Vol. 325.— P. 475—79.
24. Zouboulis C.C., Fischer T.C., Wohlrab J. et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris // Therap. for the Clinician.— 2009.— Vol. 84.— P. 223—229.

V.I. Stepanenko, B.G. Kogan, L.O. Naumova

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Критерії ефективності місцевого лікування акне легкого та середнього ступеня тяжкості комбінацією бензоїлпероксиду 5 % із кліндаміцином 1 %

*Acne vulgaris* значно впливає на якість життя пацієнтів. Швидкий розвиток клінічного ефекту у разі застосування відповідних препаратів прискорює покращення основних показників якості життя, зокрема емоційної та соціальної його складових. За даними міжнародних порівняльних досліджень встановлено, що лікування комбінацією бензоїлпероксиду 5 % із кліндаміцином 1 % на тлі швидкого розвитку клінічного ефекту значно покращує показники якості життя вже з 1-го тижня лікування.

**Ключові слова:** акне, лікування, комбінація бензоїлпероксиду 5 % із кліндаміцином 1 %.

V.I. Stepanenko, B.G. Kogan, L.O. Naumova

Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Criteria of effectiveness of mild and moderate acne vulgaris topical treatment with combination of Benzoyl Peroxide 5 % and Clindamycin 1 %

*Acne vulgaris* has a significant effect on the quality of life of patients. The rapid development of clinical effect in case of using the drugs for treatment of acne accelerates improvement of the basic quality of life indexes including its emotional

and social components. According to the international comparative researches, the significant improvement of quality of life was noted against the background of rapid development of clinical effect of Benzoyl Peroxide 5 % and Clindamycin 1 % combination starting from 1 week of treatment.

**Key words:** acne, treatment, Benzoyl Peroxide 5 % and Clindamycin 1 % combination. □

---

**Дані про авторів:**

**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

**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

Р.Э. Вер Ходж, Р.М. Перкинс

«Бичем Фармасьютикалз», научно-исследовательский отдел,  
исследовательский центр биологических наук, Англия

## Механизм действия 9-(4-гидрокси-3-гидроксиметилбут-1-ил)гуанина (BRL 39123) против вируса простого герпеса в клетках линии MRC-5\*

Метаболизм и механизм действия 9-(4-гидрокси-3-гидроксиметилбут-1-ил)гуанина (BRL 39123) изучали в клетках линии MRC-5, инфицированных вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) и неинфицированных, и сравнивали с таковыми ацикловира. В неинфицированных клетках, которые инкубировались вместе с 10 мкМ ациклонуклеозида в течение 4 ч, не было выявлено фосфорилирования ни BRL 39123, ни ацикловира. Напротив, в ВПГ-1-инфицированных клетках и BRL 39123, и ацикловир фосфорилировались до трифосфатных эфиров. Фосфорилирование BRL 39123 происходило быстрее и в большей степени, чем ацикловира. Кроме того, после удаления ациклонуклеозида из питательной среды клеточной культуры межклеточный трифосфатный эфир BRL 39123 был гораздо более стабильным, чем таковой эфир ацикловира, с периодами полужизни около 10 и 0,7 ч соответственно. Обработка клеток BRL 39123 эффективно ингибировала образование ДНК ВПГ-1 в инфицированных MRC-5-клетках, при этом 50 % ингибирующие концентрации BRL 39123 и ацикловира составляли 0,04 мкг/мл (0,16 мкМ) и 0,15 мкг/мл (0,67 мкМ) соответственно. Помимо этого, было показано, что BRL 39123 эффективнее, чем ацикловир, ингибирует синтез вирусной ДНК после коротких интервалов обработки, что, предположительно, отображает более высокую стабильность трифосфата BRL 39123. Ни BRL 39123, ни ацикловир не ингибировали синтез клеточной ДНК в неинфицированных клетках в концентрациях до 100 мкг/мл.

Открытие селективной активности ацикловира против вируса герпеса [16] и его последующее клиническое применение для лечения генитального, лабиального и опоясывающего герпеса вызвало значительное усиление интереса к другим ациклонуклеозидам. После усовершенствования процесса синтеза [10, 11] вирусологическая оценка [2, 3] 9-[4-гидрокси-3-гидроксиметилбут-1-ил] гуанина (BRL 39123) показала, что это соединение обладает спектром противовирусной активности, близким к таковому ацикловира, и подобной низкой токсичностью для неинфицированных клеток. Однако оно отличается более продолжительным противовирусным эффектом, чем ацикловир. А. Larsson и соавт. [14] показали, что этот ациклонуклеозид в концентрации 250 мкМ легко фосфорилировался тимидинкиназой ви-

руса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), но не фосфорилировался тимидинкиназой клеток линии Vero. Этот результат указывает на то, что противовирусная активность BRL 39123 может быть обусловлена фосфорилированным метаболитом BRL 39123.

Мы описываем кинетику фосфорилирования BRL 39123 в клетках человека, инфицированных ВПГ-1, при его использовании в концентрациях (10 и 1 мкМ), которые достигались в плазме крови добровольцев (M.R. Boyd, R. Boon, S.E. Fowles, K. Pagano, D. Sutton, R.A. Vere Hodge и B.D. Zussman // *Antiviral Res.*— 1988.— Vol. 9.— P. 146).

Мы сравнили образование и стабильность трифосфата BRL 39123 с таковыми трифосфата ацикловира. BRL 39123 и ацикловир также оценивали на ингибирование синтеза вирусной ДНК, особенно после коротких периодов применения этих препаратов. Результаты исследований дают биохимические обоснования продолжительной противовирусной активности BRL 39123, описанной M.R. Boyd и соавт. [2, 3].

\*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 *Antimicrobial // Agents and Chemotherapy.*— 1989.— Vol. 33 (2).— P. 223—229. Авторское право © 1989 г., Американское общество микробиологов

## Материалы и методы

**Радиохимические препараты.** [4'-<sup>3</sup>H]BRL 39123 (удельная радиоактивность 27,0 МБк/мкмоль) был приготовлен в лабораториях научно-исследовательского подразделения компании «Бичем Фармасьютикалз». С помощью тонкослойной хроматографии определили, что радиохимическая чистота соединения составляет 97 %. [2'-<sup>3</sup>H]ацикловир (удельная радиоактивность 688 МБк/мкмоль) получен от компании «НЕН Рисерч Продактс, Дю Пон (ЮК) Лтд.», Стивен-эйдж (Великобритания). С помощью тонкослойной хроматографии установлено, что радиохимическая чистота соединения составляет 99 %. Меченный радиоактивным изотопом ацикловир был разведен в 25 или 50 раз немеченым ацикловиром («Зовиракс»; «Велком Фаундейшен Лтд.», Лондон, Великобритания). [α-<sup>32</sup>P]дЦТФ (дезокситидинтрифосфат) (примерно 111 ТБк/ммоль) для приготовления ДНК-зонда и [6-<sup>3</sup>H]тимидин (74 ГБк/ммоль) для исследований с инкорпорированием тимидина были получены от компании «Амершам Интернешнл Плк.», Литл Чалфонт (Великобритания).

**Клетки и вирусы.** Клетки линии MRC-5 были выращены с помощью стандартных методик клеточных культур. ВПГ-1 штамма SC16 (12) получен от Х.Дж. Филда, отдел патологии, Кембриджский университет, Кембридж (Великобритания). Вирусный материал посеян в клетки линии ВНК-21, и вирус выращен в MRC-5-клетках непосредственно перед их использованием для исследования.

Для измерения объема MRC-5-клеток образец трипсинизированных неинфицированных клеток (10<sup>6</sup>) осажден центрифугированием в микрогематокритной центрифуге («Хоксли»; Лансинг, Великобритания), и было показано, что объем осажденных клеток составляет примерно 4 мкл (среднее значение, по результатам четырех определений).

**Оборудование для ВЭЖХ.** Для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) образцы инжесктировали из автоматического пробоотборника «Уотерс ВИСП» и хроматографировали в картридже «Уотерс Нова-Пак С18» (внутренний диаметр 5 мм), установленном в Z-модуле («Миллипор Корп.», Бедфорд, Массачусетс). Для защиты аналитической колонки использовали предколонку «Уотерс С18 Гард-ПАК». Элюат мониторировали детектором «Спектрофлюо 757» («Кратос Аналитикал Инструментс», Рэмс, Нью-Джерси) при длине волны 254 нм и смешивали со сцинтиллятором (Монофлюор; «Лаблоджик Лтд.», Шеффилд, Великобритания) в Т-образном микромиксере («Ли

Продактс Лтд.», Чалфонт Сент-Питер, Великобритания), а радиоактивность мониторировали детектором ИЗОФЛО, оборудованным тефлоновой камерой (0,5 мл; «Ньюклар Энтерпрайзис Лтд.», Рединг, Великобритания). Сигнал от детектора «Кратос» записывали модулем обработки данных «Уотерс» (M730), а сигнал от детектора ИЗОФЛО отображался на диске компьютером «Эпл». Хроматографическая система, в том числе насосы «Уотерс» M45 и M510, контролировали модулем «Уотерс» M720.

**Приготовление клеточных экстрактов и ВЭЖХ-анализ образцов, взятых во время образования фосфатов BRL 39123.** MRC-5-клетки, выращенные в культуральных флаконах площадью 25 см<sup>2</sup>, были инфицированы ВПГ-1 SC16 с низкой множественностью инфекции (0,01 БОЕ, т. е. бляшкообразующих единиц, на клетку), и инкубировали их в течение 20 ч. Противовирусные соединения добавляли с помощью замены питательной среды клеточной культуры на свежую (3 мл), содержащую [<sup>3</sup>H]BRL 39123 или [<sup>3</sup>H]ацикловир в количествах 10 или 1 мкМ, и культуры инкубировали при температуре 37 °С в течение различных периодов времени. Перед выполнением ВЭЖХ-анализа питательную среду удаляли и добавляли такой же объем этанола для инактивации всех вирусов. Монослой клеток быстро (3 с) промывали фосфатно-буферным солевым раствором (10 мл), и клетки экстрагировали фосфатно-буферным этанолом (3 мл 50 % этанола в 10 % фосфатно-буферном солевом растворе) в течение 1 мин. Наконец, монослой клеток разводили в 0,2 % натрия додецилсульфате (3 мл), чтобы убедиться в том, что большая часть радиоактивности была экстрагирована фосфатно-буферным этанолом. Хотя раствор, содержащий 50 % этанол, мог анализироваться ВЭЖХ, если использовали небольшой (≤ 10 мкл) объем инжесктирования, образцы фосфатно-буферного этанола обычно оставляли под отрицательным давлением для испарения до сухости и разводили в 5 мМ К<sub>2</sub>НРО<sub>4</sub> — 1 мМ гептилтриэтиламмония фосфата в пять раз от исходной концентрации. Образцы анализировали на нуклеозиды и моно-, ди- и трифосфатные эфиры в колонке «Уотерс Нова-Пак С18». Элюирование выполняли с линейным градиентом от соотношения 95 % буфера А (5 мМ К<sub>2</sub>НРО<sub>4</sub>, 1 мМ гептилтриэтиламмония фосфата [рН 5])–5 % буфера В (15 мМ К<sub>2</sub>НРО<sub>4</sub> в 70 % MeOH) до соотношения 60 % буфера А–40 % буфера В. Для увеличения чувствительности детектирования монитором радиоактивности мы уменьшили скорость потока во время элюирования до 0,5 мл/мин.

Периоды времени удерживания для BRL 39123 и его моно-, ди- и трифосфатных эфиров составляли около 12, 18, 23 и 26 мин соответственно. Принадлежность этих пиков была подтверждена использованием синтетических стандартов. Аналогичным образом пики со значениями времени удерживания 8, 15,5, 21,5 и 23,5 мин были определены как принадлежащие ацикловиру и его фосфатным эфирам. Площади пиков рассчитаны с помощью компьютера «Эппл» в хроматографической программе, которую предоставляет компания «Ньюклар Энтерпрайзис Лтд.». Эффективность подсчета радиоактивности была постоянной в течение всего ВЭЖХ-градиента. Таким образом, концентрации фосфатных эфиров определяли с использованием образца соответствующего ациклонуклеозида в качестве стандарта.

**Стабильность трифосфатов BRL 39123 и ацикловира в инфицированных клетках.** MRC-5-клетки в культуральных флаконах площадью 25 см<sup>2</sup> инфицировали ВПГ-1 SC16 в количестве 1 БОЕ на клетку. Через 1,25 ч добавляли питательную среду с [<sup>3</sup>H]BRL 39123 или [<sup>3</sup>H]ацикловиrom до получения конечной концентрации 10 мкМ. Культуральные флаконы инкубировали при температуре 37 °С в течение 5,5 ч. Питательную среду удаляли, клетки промывали фосфатно-буферным солевым раствором (50 мл) и добавляли свежую среду (50 мл). Стабильность трифосфатов в клетках определяли путем изъятия флаконов в различные моменты времени и анализа надосадочного экстракта клеток с помощью ВЭЖХ, как описано выше. Внеклеточные концентрации BRL 39123 и ацикловира в первый момент отбора образцов (1 мин) составляли 4 и 1,6 нМ соответственно. Количествам фосфатов ацикловира, которые были ниже предела обнаружения (3 пмоль на флакон), условно назначали значение логарифм 0.

**Анализ содержания ДНК ВПГ-1 в обработанных препаратами инфицированных вирусом MRC-5-клетках.** Монослои MRC-5-клеток, приготовленные на планшете для микроразведений, инфицировали ВПГ-1 SC16 в количестве 1 БОЕ на клетку. Монослои обрабатывали либо BRL 39123, либо ацикловиrom в концентрациях от 30 до 0,01 мкг/мл в трех экземплярах, как описано ранее [3]. Содержание вирусной ДНК в обработанных препаратами культурах через 24 ч определяли путем гибридизации с ДНК ВПГ-1 по способу, подобному описанному Н. Gadler и соавт. [7].

ДНК-зонд ВПГ-1 приготавливали из плазмиды рHSV106, которая состоит из BamHI O фрагмента штамма МР ВПГ-1, клонированного

в рBR322 (предоставлен П. О'Харом, Мемориальный фонд им. Марии Кюри, Чарт; Великобритания). Было показано, что этот зонд специфически связывается с образцами ВПГ-1-инфицированных MRC-5-клеток, при этом не было получено доказательств в пользу связывания его с неинфицированными клетками.

**Влияние BRL 39123 и ацикловира на синтез ДНК MRC-5-клеток.** Синтез ДНК в неинфицированных MRC-5-клетках измеряли с помощью системы ДНК-зонда, аналогичной используемой для мониторинга уровней ДНК ВПГ-1, и с помощью инкорпорирования [<sup>6-3</sup>H] тимидина в клеточную ДНК.

Для исследований с ДНК-зондом MRC-5-клетки помещали в лунки планшета для микроразведений с низким уровнем засева (2 × 10<sup>3</sup> клеток на лунку) и выращивали в присутствии различных концентраций препарата в течение 4 сут. Влияние каждого препарата на синтез клеточной ДНК оценивали с помощью гибридизации ДНК с ДНК-зондом человека. Плазмиду BLUR-8, содержащую нуклеотидную последовательность ДНК человека (Alu-повтор) из 300 пар оснований, использовали в качестве гибридизационного зонда для человеческой ДНК.

Для исследований с инкорпорированием [<sup>3</sup>H] тимидина MRC-5-клетки вносили в лунки планшета для микроразведений в количестве 10<sup>4</sup> клеток на лунку в минимальную эссенциальную питательную среду Игла с 10 % сыворотки крови плода теленка, содержащую различные концентрации либо BRL 39123, либо ацикловира (от 100 до 0,3 мкг/мл), в трех экземплярах. После 4 сут выращивания в присутствии препарата клетки были импульсно мечены [<sup>6-3</sup>H] тимидином (0,5 мкКи на лунку) в течение 5 ч при температуре 37 °С в присутствии препарата. Клетки извлечены из лунок планшета для микроразведений трипсинизацией и лизированы водой, ДНК абсорбировалась на фильтры из стекловолокна с помощью автоматического коллектора клеток («Динатек Леборетриз Лтд.», Биллингшерст, Великобритания). [<sup>6-3</sup>H] тимидин, инкорпорированный в клеточную ДНК, оставался на фильтре, в то время как неинкорпорированный материал проходил через фильтр. После высушивания фильтров количество [<sup>6-3</sup>H] тимидина, присутствующее на каждом фильтре, определяли с помощью сцинтилляционного подсчета с использованием сцинтиллятора «Омнифлюор» и сцинтилляционного счетчика LS8100 («Бекман», Хай Уиком; Великобритания). Как правило, в необработанных препаратами клетках инкорпорировалось примерно от 12 до 14 килоимпульсов/мин <sup>3</sup>H на лунку.

## Результаты

**Анализ BRL 39123, ацикловира и их фосфатных эфиров в клетках, инфицированных вирусом.** Применение меченных радиоактивным изотопом ациклонуклеозидов позволило выполнить количественный анализ противовирусных соединений и их фосфатных эфиров без влияния на результаты оценки содержания естественных нуклеозидов и нуклеотидов. Аналогичным образом определяли концентрации ацикловира и его фосфатных эфиров.

Изначально фосфаты BRL 39123 экстрагировали из клеточного материала в кислых условиях, однако было обнаружено, что в таком случае они не стабильны. Однако показано, что экстракция в присутствии ледяного фосфатно-буферного этанола, как было описано ранее для кислото-неустойчивых метаболитов [17], а также для фосфатов буцикловира [19], наиболее удовлетворительна для клеток, обработанных и BRL 39123, и ацикловиrom.

**Вхождение BRL 39123 и ацикловира в клетки.** Для удаления внеклеточного ациклонуклеозида и вместе с тем минимизирования его диффузии из клеток быстро (3 с) промывали монослои инфицированных клеток большим объемом фосфатно-буферного солевого раствора. После инкубирования либо с BRL 39123, либо с ацикловиrom в течение всего 1 мин уровни ациклонуклеозидов в клеточных экстрактах составляли, как правило, около 20–40 пмоль/10<sup>6</sup> клеток. Поскольку эти количества ациклонуклеозидов были гораздо выше соответствующих концентраций трифосфатных эфиров, уровни вхождения BRL 39123 или ацикловира в клетки явно не ограничивали уровни фосфорилирования.

**Фосфорилирование BRL 39123 и ацикловира в клетках.** В неинфицированных MRC-5-клетках, которые инкубировали с 10 мкМ BRL 39123 или ацикловира в течение 4 ч, не обнаружено фосфатов BRL 39123 или ацикловира (при пределе обнаружения на уровне 1 пмоль/10<sup>6</sup> клеток).

В инфицированных клетках фосфорилировались и BRL 39123, и ацикловир. Во время инкубации инфицированных клеток с 10 мкМ BRL 39123 основным продуктом фосфорилирования был трифосфатный эфир. Даже после инкубирования в течение только 1 мин уровни ди- и трифосфатных эфиров составляли 2 и 3 пмоль/10<sup>6</sup> клеток соответственно.

В течение 4-часовой инкубации концентрации трифосфата BRL 39123 продолжали увеличиваться до 1200 пмоль/10<sup>6</sup> клеток (что эквивалентно примерно 300 мкМ). Средний уровень образования трифосфата BRL 39123 составил 1360 пмоль/(мин/г · клеток). Изначально коли-

чество трифосфата BRL 39123, выраженное в виде процента от общего количества всех продуктов фосфорилирования, составляло около 60 %, а через 10 минут оно возросло до 80%. В дальнейшем соотношение содержания моно-, ди- и трифосфатных эфиров оставалось на уровне 1 : 10 : 40 соответственно.

После инкубации с 1 мкМ BRL 39123 концентрации его моно-, ди- и трифосфатных эфиров составляли около 1/10 от уровней, полученных после инкубации с 10 мкМ BRL 39123. После 4 ч инкубации содержание трифосфата BRL 39123 составляло 130 пмоль/10<sup>6</sup> клеток (эквивалентно примерно 33 мкМ), и средний уровень его образования достигал 133 пмоль/(мин/г · клеток).

В течение инкубации внеклеточные концентрации BRL 39123 оставались примерно на исходных уровнях. Таким образом, после инкубации в течение 4 ч с 10 мкМ либо 1 мкМ BRL 39123 внутриклеточная концентрация трифосфата BRL 39123 была примерно в 30 раз выше содержания BRL 39123 в питательной среде клеточной культуры.

В противоположность быстрому фосфорилированию BRL 39123 ацикловир даже в наиболее высокой концентрации (10 мкМ) фосфорилировался медленно и обеспечивал образование относительно низких уровней фосфатных эфиров. После инкубации ацикловира от 40 мин до 4 ч содержание трифосфатов составляло от 6 до 10 пмоль/10<sup>6</sup> клеток. Соотношение содержания моно-, ди- и трифосфатов ацикловира значительно отличалось от наблюдаемого для BRL 39123 тем, что моно- и трифосфатные эфиры ацикловира выявляли в сравнимых количествах, при этом уровни дифосфатного эфира были низкими или следовыми. При оценке ацикловира в количестве 1 мкМ фосфатных эфиров выявлено не было, что соответствует предполагаемому, если уровень фосфорилирования составляет 1/10 от того, который отмечается при использовании 10 мкМ ацикловира.

**Стабильность внутриклеточных фосфатных эфиров BRL 39123 и ацикловира в клетках, инфицированных ВПГ-1.** Была установлена стабильность фосфатных эфиров BRL 39123 и ацикловира после удаления внеклеточного препарата. После инкубации клеток, инфицированных вирусом, вместе с [<sup>3</sup>H]BRL 39123 или [<sup>3</sup>H]ацикловиrom от 1,25 до 5,5 ч после инфицирования и после промывания клеток внутриклеточные уровни трифосфатного эфира составляли 2800 и 57 пмоль на культуральный флакон соответственно, а остаточные внеклеточные концентрации соответствующих ациклонуклеозидов были

равны 4 и 2 нМ соответственно. В течение следующих 8 ч инкубации концентрации фосфатов BRL 39123 медленно снижались, уровень трифосфатного эфира уменьшался до примерно одной трети от исходного. И напротив, концентрации фосфатов ацикловира уменьшались гораздо быстрее, и в течение 4 ч они опускались ниже предела обнаружения. В этих условиях периоды полужизни трифосфатов BRL 39123 и ацикловира составляли 10 и 0,7 ч соответственно.

По мере того, как количество ациклонуклеозидов внутри клеток уменьшалось, остатки ациклонуклеозида диффундировали из клеток в питательную среду клеточной культуры. В питательной среде клеточной культуры, обработанной BRL 39123, концентрация BRL 39123 возрастала в течение 8-часового периода инкубации линейным образом. Напротив, содержание ацикловира изначально быстро увеличивались, однако через 2 ч достигало максимального, и к этому времени практически все количество фосфатов ацикловира превращалось в ацикловир.

**Влияние BRL 39123 и ацикловира на синтез ДНК ВПГ-1.** Предварительные эксперименты продемонстрировали, что BRL 39123 был мощным ингибитором синтеза ДНК ВПГ-1, почти полностью блокируя синтез вирусной ДНК при использовании этого препарата в концентрациях выше 3 мкг/мл (11,8 мкМ).

Для определения 50 % ингибирующей концентрации каждого из этих соединений было важно установить, что концентрация ДНК-зонда не является лимитирующей, что уменьшало бы гибридизацию до уровня вирусного контроля по сравнению с образцами, обработанными препаратами. При инкубировании различных разведений вирусного контроля с ДНК-зондом одновременно с образцами, обработанными препаратами, отмечалась четкая линейная зависимость между связыванием зонда и разведением вирусного контроля. Таким образом, в этих условиях степень связывания зонда с вирусным контролем является точным показателем содержания вирусной ДНК.

Подсчитано, что 50 % ингибирующая концентрация BRL 39123 и ацикловира составляет 0,04 мкг/мл (0,16 мкМ) и 0,15 мкг/мл (0,67 мкМ) соответственно. В концентрациях от 0,1 мкг/мл и выше BRL 39123 последовательно демонстрировал более выраженную ингибирующую активность, чем ацикловир.

**Влияние длительности обработки препаратами на ингибирование синтеза ДНК.** MRC-5-клетки были инфицированы ВПГ-1 в количестве примерно 1 БОЕ на клетку, и через 5 ч после инфицирования добавляли препарат; к этому

времени должна была выработаться вирусная тимидинкиназа. В дальнейшем препарат удаляли в различные моменты времени и замещали питательной средой, не содержащей препарата. Уровни вирусной ДНК определялись через 24 ч после инфицирования с помощью гибридизации с меченым радиоактивным изотопом ДНК-зондом ВПГ-1. Предварительные эксперименты показали, что содержание вирусной ДНК не увеличивалось в промежутке от 6 до 8 ч после инфицирования (эти данные не показаны).

Обработка клеток, инфицированных ВПГ-1, в течение 2 ч четко приводила к более эффективному ингибированию синтеза вирусной ДНК BRL 39123 по сравнению с ацикловиром. В клетках, обработанных в течение 2 ч BRL 39123 в концентрациях 1, 3 и 10 мкМ, отмечалось выраженное уменьшение уровней вирусной ДНК (на 69, 76 и 91 % соответственно), в то время как в клетках, которые таким же образом обрабатывали ацикловиром в концентрации 10 мкМ, уменьшилось количество вирусной ДНК только на 41 %. Однако когда продолжительность обработки препаратами увеличивалась до 19 ч, и BRL 39123, и ацикловир демонстрировали удовлетворительное ингибирование синтеза вирусной ДНК в концентрациях 1, 3 и 10 мкМ. Хотя BRL 39123 для этой продолжительности обработки все еще демонстрировал более эффективную противовирусную активность, чем ацикловир, различия между препаратами были гораздо менее выраженными, чем после двухчасовой обработки.

**Влияние BRL 39123 на синтез ДНК MRC-5-клеток.** Для подтверждения селективности ингибирования синтеза вирусной ДНК BRL 39123 важно продемонстрировать отсутствие его влияния на синтез клеточной ДНК. В связи с этим выполнены эксперименты для изучения влияния препарата на синтез клеточной ДНК с использованием метода ДНК-зонда с Alu-повтором (аналогичного методу, который применяли для количественного определения ДНК ВПГ-1), или инкорпорирования [<sup>3</sup>H]тимидина. Инкорпорирование меченого радиоактивным изотопом тимидина в клеточную ДНК является широко используемым методом измерения текущего синтеза ДНК.

MRC-5-клетки выращивали в течение 4 сут в питательной среде, содержащей BRL 39123 или ацикловир. Затем уровни клеточной ДНК подсчитывали с помощью ДНК-зонда с Alu-повтором и [<sup>3</sup>H]тимидина. Ни BRL 39123, ни ацикловир даже в таких высоких концентрациях, как 100 мкг/мл (395 мкМ для BRL 39123 и 444 мкМ для ацикловира), не оказывали какого-либо

значимого влияния на уровни гибридизации зонда или инкорпорирования [<sup>3</sup>H] тимидина. Таким образом, BRL 39123 может ингибировать синтез ДНК ВПГ-1 в концентрациях, которые минимум в 2500 раз ниже необходимых для ингибирования синтеза клеточной ДНК.

### Обсуждение

Эксперименты, описанные в этом отчете, были спланированы с целью предоставить информацию о биохимическом механизме селективной противовирусной активности BRL 39123 и сравнить механизм действия BRL 39123 с таковым ацикловира. Вирусологические исследования свидетельствуют о том, что BRL 39123 оказывает более устойчивое противовирусное действие, чем ацикловир [3]. Был осуществлен поиск биохимических обоснований таких эффектов.

Выбраны условия, максимально значимые для клинической ситуации. Мы применяли человеческие клетки вместо клеток обезьяны [5, 19], и использованные нами концентрации препаратов (обычно < 10 мкМ) достижимы у человека. Клетки инфицированы небольшим вирусным инокулятом (0,01 БОЕ/мл), в связи с чем они, как и при естественной инфекции, инфицировались через некоторый период времени, и таким образом на момент добавления препарата репликация вируса была на различных стадиях. При сравнении уровней фосфорилирования BRL 39123 и ацикловира мы добавляли эти соединения в клеточную культуру через 20 ч после инфицирования, когда во многих клетках должны были содержаться достаточные уровни вирусной тимидинкиназы. Если ациклонуклеозиды добавляли в течение 1 ч после инфицирования клеток, даже значительным вирусным инокулятом (> 1 БОЕ на клетку), согласно протоколам других исследований [5, 19], исходные уровни фосфорилирования ациклонуклеозидов, вероятно, были ограничены в связи с дефицитом вирусной тимидинкиназы [1]. Во время инкубации в таких условиях содержание трифосфата ацикловира оставалось низким (см. ниже), не таким, как в исследованиях других авторов [5, 19]. Однако эти условия использовали для изучения стабильности трифосфатов, поскольку было необходимо начать с относительно высоких уровней трифосфата ацикловира.

Показано, что BRL 39123 быстро захватывается неинфицированными MRC-5-клетками и MRC-5-клетками, инфицированными ВПГ-1. В этом отношении BRL 39123 был подобен другим естественным нуклеозидам и противовирусным ациклонуклеозидам (ссылка 19 и ссылки, приведенные в своей статье этими авторами).

Как и при использовании других ациклонуклеозидов, уровень захвата препарата клетками не ограничивал процесс фосфорилирования.

При инкубировании BRL 39123 либо ацикловира в концентрации 10 мкМ с неинфицированными MRC-5-клетками для обоих ациклонуклеозидов фосфатов обнаружено не было. Кроме того, селективность ингибирующей активности BRL 39123 по отношению к синтезу вирусной ДНК (по сравнению с клеточной ДНК) была четко продемонстрирована с помощью тестов с использованием ДНК-зонда с Alu-повтором и инкорпорирования тимидина. В неинфицированных клетках не отмечалось никакого влияния на синтез клеточной ДНК при использовании концентраций BRL 39123, которые в 2500 раз превышали необходимые для ингибирования синтеза вирусной ДНК. Эти результаты коррелировали с отсутствием влияния BRL 39123 на рост MRC-5-клеток [3]. Таким образом, селективная активность BRL 39123 в отношении ингибирования синтеза вирусной, но не клеточной ДНК, как и соответствующая селективная активность ацикловира, представляется результатом (по крайней мере частично) неспособности клеточных ферментов человека фосфорилировать ациклонуклеозиды.

В MRC-5-клетках, инфицированных ВПГ-1, в которых предположительно присутствовала вирусная тимидинкиназа, BRL 39123 в значительной мере фосфорилировался до трифосфатного эфира. Эти результаты указывают на то, что трифосфат BRL 39123, как и трифосфат ацикловира, является метаболитом, который действительно ингибирует репликацию вируса герпеса. Было показано, что синтез вирусной ДНК ингибируется, когда BRL 39123 добавляют к клеткам, инфицированным ВПГ-1. Подобие концентраций препарата, необходимых для ингибирования синтеза вирусной ДНК, и концентраций, необходимых для ингибирования образования вируса [3], свидетельствует в поддержку концепции относительно того, что механизм противовирусного действия BRL 39123 осуществляется преимущественно на уровне синтеза ДНК.

По сравнению с ацикловиром BRL 39123 фосфорилировался гораздо быстрее, когда клетки были инфицированы за несколько часов до обработки препаратом. Во время только начального периода инкубации с 10 мкМ ацикловира уровень образования трифосфата ацикловира был сравним с ранее полученным (33 пмоль/(мин/г · клеток)) при использовании 100 мкМ ацикловира в клетках линии Vero [5, 15]. Напротив, BRL 39123 фосфорилировался постоянно в течение 4-часового периода инкубации, при

этом уровни образования трифосфатных эфиров при применении BRL 39123 в концентрациях 10 и 1 мкМ составили 1360 и 133 пмоль/(мин/г · клеток) соответственно. Более быстрое по сравнению с ацикловиром фосфорилирование BRL 39123 отражается моментами времени инкубации, когда впервые обнаруживали трифосфатные эфиры; для ацикловира трифосфат впервые выявляли через 40 мин инкубации, в то время как для BRL 39123 — всего через 1 мин. Кроме того, BRL 39123 фосфорилировался в гораздо большей степени, чем ацикловир. При применении и 1 мкМ, и 10 мкМ концентрации трифосфата BRL 39123 в клетках через 4 ч после инкубации были примерно в 30 раз выше, чем BRL 39123 в питательной среде. Напротив, уровни трифосфата ацикловира в клетках были по крайней мере в 4 раза ниже, чем ацикловира в питательной среде.

Р.А. Furman и соавт. [6] сделали вывод, что снижение внутриклеточных уровней трифосфата ацикловира, даже при сохранении ацикловира, может быть результатом деградации (например, до гуаниновых нуклеотидов) и утечки препарата из инфицированных клеток. Если мембрана инфицированных клеток становится проницаемой для трифосфатных нуклеотидов, следует ожидать потери трифосфата BRL 39123. Однако альтернативным объяснением этого феномена может быть смещение равновесия между ацикловиром и его фосфатами из-за низкого уровня образования монофосфата ацикловира, которое ингибируется повышенными концентрациями тимидина [9] и трифосфата тимидина [13], выявленных в обработанных ацикловиром клетках, инфицированных ВПГ-1. И тимидин ( $K_i$  составляет 0,4 мкМ) [14], и трифосфат тимидина ( $K_i$  составляет около 100 мкМ) [8] отличаются более высокой аффинностью к вирусной тимидинкиназе, чем ацикловир ( $K_i$  составляет 173 мкМ) [4]. Напротив, фосфорилирование BRL 39123 будет продолжаться, несмотря на некоторое снижение его скорости, поскольку это соединение имеет более высокую аффинность к этому вирусному ферменту ( $K_i$  составляет 1,5 мкМ) [14].

После удаления ациклонуклеозида из питательной среды клеточной культуры стабильность

трифосфата BRL 39123 была гораздо выше, чем трифосфата ацикловира; их периоды полужизни составили 10 и 0,7 ч соответственно. Стабильность трифосфатных эфиров BRL 39123 — 9-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил)гуанина (ДГПГ; 18) и бицикловира [19] была схожей и значительно отличалась от таковой трифосфатного эфира ацикловира. Таким образом, предлагаемый активный метаболит BRL 39123 в отличие от активного метаболита ацикловира эффективно удерживается в высоких концентрациях внутри клеток, инфицированных вирусом герпеса. Это указывает на то, что BRL 39123 может ингибировать вирусную репликацию гораздо эффективнее, чем ацикловир, при уменьшенном времени воздействия препарата. Для проверки этой гипотезы мы изучали влияние этих соединений на синтез ДНК ВПГ-1 после либо продолжительного (19 ч), либо кратковременного (2 ч) периода воздействия. Показано, что после продолжительного воздействия BRL 39123 несколько эффективнее угнетал синтез вирусной ДНК, чем ацикловир, что коррелировало с результатами теста вирусной продуктивности, полученными ранее [3]. Напротив, после кратковременного воздействия BRL 39123 ингибировал синтез вирусной ДНК гораздо эффективнее, чем ацикловир. Мы считаем, что этот усиленный противовирусный эффект является результатом эффективного удержания активного метаболита BRL 39123 внутри клеток, инфицированных вирусом.

Таким образом, механизм действия BRL 39123, по-видимому, подразумевает его трансформацию до трифосфата в инфицированных вирусом клетках и ингибирование синтеза вирусной ДНК. Трифосфат быстро образуется в таких клетках, накапливается в них и характеризуется продолжительным периодом полужизни. Следует ожидать, что при лечении клинической герпесвирусной инфекции BRL 39123 будет удерживаться внутри инфицированных клеток даже тогда, когда концентрация BRL 39123 в крови уменьшится до низких показателей. То есть должно быть возможным лечить герпесвирусную инфекцию BRL 39123 с более низкой частотой приема, чем ацикловира.

## Список літератури

1. Ben-Porat T., Kaplan A.S. Replication-biochemical aspects / A.S. Kaplan (eds.), The herpesviruses.— Academic Press, Inc., New York, 1973.— P. 205—206.
2. Boyd M.R., Bacon T.H., Sutton D. Antiherpesvirus activity of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) in animals // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol. 32.— P. 358—363.
3. Boyd M.R., Bacon T.H., Sutton D., Cole M. Antiherpesvirus activity of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) in cell culture. Antimicrob // Agents Chemother.— 1987.— Vol. 31.— P. 1238—1242.
4. Datema R., Ericson A.-C., Field H.J. et al. Critical determinants of antiherpes efficacy of bucciclovir and related acyclic guanosine analogs // Antiviral. Res.— 1987.— Vol. 7.— P. 303—316.
5. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A. et al. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1977.— Vol. 74.— P. 5716—5720.
6. Furman P.A., de Miranda P., Clair M.H.St., Elion G.B. Metabolism of acyclovir in virus-infected and uninfected cells // Antimicrob. Agents Chemother.— 1981.— Vol. 20.— P. 518—524.
7. Gadler H., Larsson A., Sølvær E. Nucleic acid hybridisation, a method to determine effects of antiviral compounds on herpes simplex virus type 1 DNA synthesis // Antiviral. Res.— 1984.— Vol. 4.— P. 63—70.
8. Gentry G.A., Allen G.P., Holton R. et al. Thymine salvage, mitochondria, and the evolution of the herpesviruses // Intervirology.— 1983.— Vol. 19.— P. 67—76.
9. Harmenberg J., Abele G., Wahren B. Nucleoside pools of acyclovir-treated herpes simplex type 1 infected cells // Antiviral. Res.— 1985.— Vol. 5.— P. 75—81.
10. Harnden M.R., Jarvest R.L. An improved synthesis of the antiviral acyclonucleoside 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-1-yl)guanine // Tetrahedron Lett.— 1985.— Vol. 26.— P. 4265—4268.
11. Harnden M.R., Jarvest R.L., Bacon T.H., Boyd M.R. Synthesis and antiviral activity of 9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) but-1-yl]purines // J. Med. Chem.— 1987.— Vol. 30.— P. 1636—1642.
12. Hill T.J., Field H.J., Blyth W.A. Acute and recurrent infection with herpes simplex virus in the mouse: a model for studying latency and recurrent disease // J. Gen. Virol.— 1975.— Vol. 28.— P. 341—353.
13. Karlson A.H.J., Harmenberg J.G., Wahren B.E. Influence of acyclovir and bucciclovir on nucleotide pools in cells infected with herpes simplex virus type 1 // Antimicrob. Agents Chemother.— 1986.— Vol. 29.— P. 821—824.
14. Larsson A., Stenberg K., Ericson A.-C. et al. Mode of action, toxicity, pharmacokinetics, and efficacy of some new antiherpesvirus guanosine analogs related to bucciclovir. Antimicrob // Agents Chemother.— 1986.— Vol. 30.— P. 598—605.
15. Miller W.H., Miller R.L. Phosphorylation of acyclovir diphosphate by cellular enzymes // Biochem. Pharmacol.— 1982.— Vol. 31.— P. 3879—3884.
16. Schaeffer H.J., Beauchamp L., de Miranda P. et al. 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)-guanine activity against viruses of the herpes group // Nature (London).— 1978.— Vol. 272.— P. 583—585.
17. Schmidt M.F.G., Schwarz R.T., Scholtissek C. Nucleoside-diphosphate derivatives of 2-deoxy-D-glucose in animal cells // Eur. J. Biochem.— 1974.— Vol. 49.— P. 237—247.
18. Smee D.F., Boehme R., Chernow M. et al. Intracellular metabolism and enzymatic phosphorylation of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine and acyclovir in herpes simplex virus-infected and uninfected cells // Biochem. Pharmacol.— 1985.— Vol. 34.— P. 1049—1056.
19. Stenberg K., Larsson A., Datema R. Metabolism and mode of action of (R)-9-(3,4-dihydroxybutyl)guanine in herpes simplex virus-infected Vero cells // J. Biol. Chem.— 1986.— Vol. 261.— P. 2134—2139.

P.E. Вер Ходж, P.M. Перкінс

«Бічем Фармасьютикалз», науково-дослідний відділ, дослідний центр біологічних наук, Англія

## Механізм дії 9-(4-гідрокси-3-гідроксиметилбут-1-іл)гуаніну (BRL 39123) проти вірусу простого герпесу в клітинах лінії MRC-5

Метаболізм і механізм дії 9-(4-гідрокси-3-гідроксиметилбут-1-іл)гуаніну (BRL 39123) вивчали в клітинах лінії MRC-5, інфікованих вірусом простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1) і неінфікованих, і порівнювали з такими ацикловіру. У неінфікованих клітинах, які інкубувалися разом з 10 мкМ ациклонуклеозиду протягом 4 год, не було виявлено фосфорилування ні BRL 39123, ні ацикловіру. Навпаки, в ВПГ-1-інфікованих клітинах і BRL 39123, і ацикловір фосфорилувалися до трифосфатних ефірів. Фосфорилування BRL 39123 відбувалося швидше і більшою мірою, ніж ацикловіру. Крім того, після видалення ациклонуклеозиду з живильного середовища клітинної культури міжклітинний трифосфатний ефір BRL 39123 був набагато стабільнішим, ніж такий ефір ацикловіру, з періодами напіввиведення близько 10 і 0,7 год відповідно. Обробка клітин BRL 39123 ефективно інгібувала утворення ДНК ВПГ-1 в інфікованих MRC-5-клітинах, при цьому 50 % інгібуючі концентрації BRL 39123 і ацикловіру становили 0,04 мкг/мл (0,16 мкМ) і 0,15 мкг/мл (0,67 мкМ) відповідно. Крім цього, було показано, що BRL 39123 ефективніше, ніж ацикловір, інгібує синтез вірусної ДНК після коротких інтервалів обробки, що, імовірно, відображає більш високу стабільність трифосфату BRL 39123. Ні BRL 39123, ні ацикловір не інгібували синтез клітинної ДНК у неінфікованих клітинах у концентраціях до 100 мкг/мл.

R.A. Hodge, R.M. Perkins

Beecham Pharmaceuticals Research Division, Biosciences Research Centre, Surrey, England

## Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells

The metabolism and mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) were studied in herpes simplex virus type 1 (HSV-1)-infected and uninfected MRC-5 cells and compared with those of acyclovir. In

uninfected cells incubated with 10 microM acyclonucleoside for 4 h, no phosphorylation of either BRL 39123 or acyclovir was detected. In contrast, in HSV-1-infected cells, both BRL 39123 and acyclovir were phosphorylated up to the triphosphate esters. Phosphorylation of BRL 39123 occurred much more rapidly and proceeded to a greater extent than did that of acyclovir. Furthermore, following the removal of acyclonucleoside from the culture medium, the intracellular triphosphate ester of BRL 39123 was much more stable than was that of acyclovir, the half-lives being about 10 and 0.7 h, respectively. BRL 39123 treatment effectively inhibited the formation of HSV-1 DNA in infected MRC-5 cells, 50 % inhibitory concentrations of BRL 39123 and acyclovir being 0.04 microgram/ml (0.16 microM) and 0.15 microgram/ml (0.67 microM), respectively. In addition, BRL 39123 was shown to be more effective than acyclovir at inhibiting viral DNA synthesis following short treatment times, presumably reflecting the greater stability of BRL 39123 triphosphate. Neither BRL 39123 nor acyclovir inhibited cellular DNA synthesis in uninfected cells at concentrations of up to 100 micrograms/ml. □

---

**Дані про авторів:**

**Річард Енґоні Вер Ходж**, «Бічем Фармасьютікалз», науково-дослідний відділ, дослідний центр біологічних наук, Грейт Берг, Ю Три Боттом Роуд, Епсом, Серрей, KT18 SXQ, Англія

**Роберт. М. Перкінс** «Бічем Фармасьютікалз», науково-дослідний відділ, дослідний центр біологічних наук, Грейт Берг, Ю Три Боттом Роуд, Епсом, Серрей, KT18 SXQ, Англія

Л.Д. Калюжна, О.О. Ошивалова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Меланінова гіперпигментація шкіри і сучасні шляхи її корекції

Порушення забарвлення шкіри становить для пацієнта серйозну косметичну проблему. Окрім засмаги, існує велика кількість інших меланінових гіперпигментних уражень шкіри, які мають значне поширення і різні клінічні вияви. Для розв'язання проблеми гіперпигментації шкіри розроблено різні методи та засоби. Останнім часом особливу увагу серед відбілювальних засобів привертають інгібітори тирозинази, зокрема резорцин і його похідні.

### Ключові слова

Меланінова гіперпигментація, інгібітори тирозинази,  $\beta$ -резорцинол.

Порушення забарвлення шкіри, або дисхромія, становить для пацієнта серйозну косметичну проблему. Колір шкіри визначається співвідношенням червоного, синього, жовтого і коричневого пігментів. Червоний колір зумовлений вмістом окисленого гемоглобіну в капілярах, синій — редукованого гемоглобіну в шкірних венах і меланінового пігменту в дермі, жовтий колір залежить від вмісту каротиноїдів, коричневий — від вмісту і розподілу меланіну в епідермісі [2]. Вважається, що найбільше на колір шкіри впливають саме вміст та розподіл меланіну.

Успішна терапія порушень меланінової пигментації багато в чому базується на розумінні процесу меланогенезу. Утворення меланінового пігменту залежить від синтезу меланосом у меланоцитах, меланізації меланосом у меланоцитах, перенесення меланосом у кератиноцити, транспорту меланосом кератиноцитами і їх подальше руйнування [3].

Меланізація в меланосомах відбувається за наявності фермента тирозинази. Тирозиназа синтезується в рибосомах, ендоплазматичним шляхом транспортується в апарат Гольджі, а потім у меланосоми. В меланосомах активність тирозинази визначає перебіг реакції тирозин — дигідроксифенілаланін (дофа) — дофахінон. Дофахінон зазнає в подальшому низки змін, у результаті яких утворюється два типи пігменту — феомеланін і еумеланін. Меланізовані меланосоми потім переносяться в кератиноцити. Один меланоцит пов'язаний із 36 кератиноцитами, яким він постачає меланосоми [3, 4].

Кількість меланоцитів у шкірі однакова в людей будь-якої раси, отже, основними факторами, які впливають на колір шкіри, є ступінь активності меланоцитів та їх співвідношення з кератиноцитами. В осіб з темною шкірою меланоцити синтезують більше меланіну, їхні меланосоми більші за розміром, а руйнування меланосом відбувається повільніше, ніж у людей зі світлою шкірою [1].

Відомі також фактори, що впливають на процес синтезу і транспорту меланіну, зокрема:

- спадкові (при вітиліго, альбінізмі, туберозному склерозі, нейрофіброматозі, синдромі леопарда);
- метаболічні (при гемохроматозі, пізній шкірній гематопорфірії, пістрявій порфірії, первинному біліарному цирозі);
- харчування (при квашіоркорі, хронічному нефрозі, виразковому коліті, синдромі мальабсорбції, дефіциті вітаміну  $B_{12}$ );
- ендокринні (при хворобі Аддісона, хворобі Кушинга, у хворих з пухлинами підшлункової залози і легень, при мелазмі);
- хімічні (можуть призводити як до гіпопигментації — феноли, гідрохінон, так і до гіперпигментації шкіри — циклофосфан, метилсечовина, тривалентні сполуки миш'яку);
- фізичні (механічна травма, термічні опіки, УФО);
- запальні та інфекційні (при червоному вовчаку, екземі, псоріазі, червоному плескатому лишайі, пемфігусі, вірусних ураженнях шкіри);
- неопластичні (при Т-клітинній лімфомі, чорному акантозі) [9].

Особливої уваги заслуговує УФО, яке є основним пошкоджувальним фактором навколишнього середовища. Стан шкіри людей, який відображає взаємодію з УФО, можна охарактеризувати за допомогою двох термінів. Природний колір шкіри — колір шкіри, що запрограмований генетично і не залежить від впливу УФО та інших факторів навколишнього середовища. Набутий колір шкіри — колір шкіри, який виявляється під час впливу УФО та при гормональних порушеннях [1, 5].

Засмага, відома як меланогенез, насамперед є еквівалентною реакцією на УФ-В опромінення і являє собою підвищення активності меланоцитів. Засмага стає помітною з 3–5-ї доби після опромінення, досягає піку з 10-ї доби до 3–4-го тижня залежно від тілобудови та дози опромінення [4].

Опромінення УФ-А викликає швидкий сіриватий відтінок шкіри, який прийнято вважати «негайним потемнінням пігменту» внаслідок фотоокиснення меланіну та повторного перерозподілу меланосом у меланоцитах з навколоядерної зони клітини в периферичні дендритні відростки. Поступово «негайне потемніння пігменту» переходить у «постійне потемніння пігменту», яке може залишатися стабільним [4].

УФ-А засмага залежить від довжини хвилі. УФ-АІ (340–400 нм) промені підвищують щільність меланіну в клітинах базального шару епідермісу, тоді як УФ-АІІ (315/320–340 нм) підвищують синтез і переміщення меланосом через епідерміс в кератиноцити, подібно до змін при УФ-В опроміненні [2].

Окрім засмаги, існує велика кількість інших меланінових гіперпігментних уражень шкіри, які мають значну поширеність і різні клінічні вияви. Патогенетично вони зумовлені або збільшенням синтезу меланіну меланоцитами, що існують (меланотична гіперпігментація), або поширенням активних меланоцитів (меланотична гіперпігментація). Описані вище два шляхи виникнення гіперпігментацій шкіри викликають посилення пігментації різної локалізації — епідермальну, дермальну або змішану (епідермально-дермальну) [4].

Для більшості меланінових гіперпігментацій характерне збільшення синтезу меланіну з нормальною кількістю меланоцитів. Пошкодження може бути локалізованим або дифузним. До епідермальних уражень належать веснянки, плями «кави з молоком», лентіго, невус Беккера. Прикладом дермальної гіперпігментації є гемохроматоз, фіксована пігментація у випадках вживання наркотичних речовин, а епідермально-дермальної — мелазма і постзапальна пігментація [6].

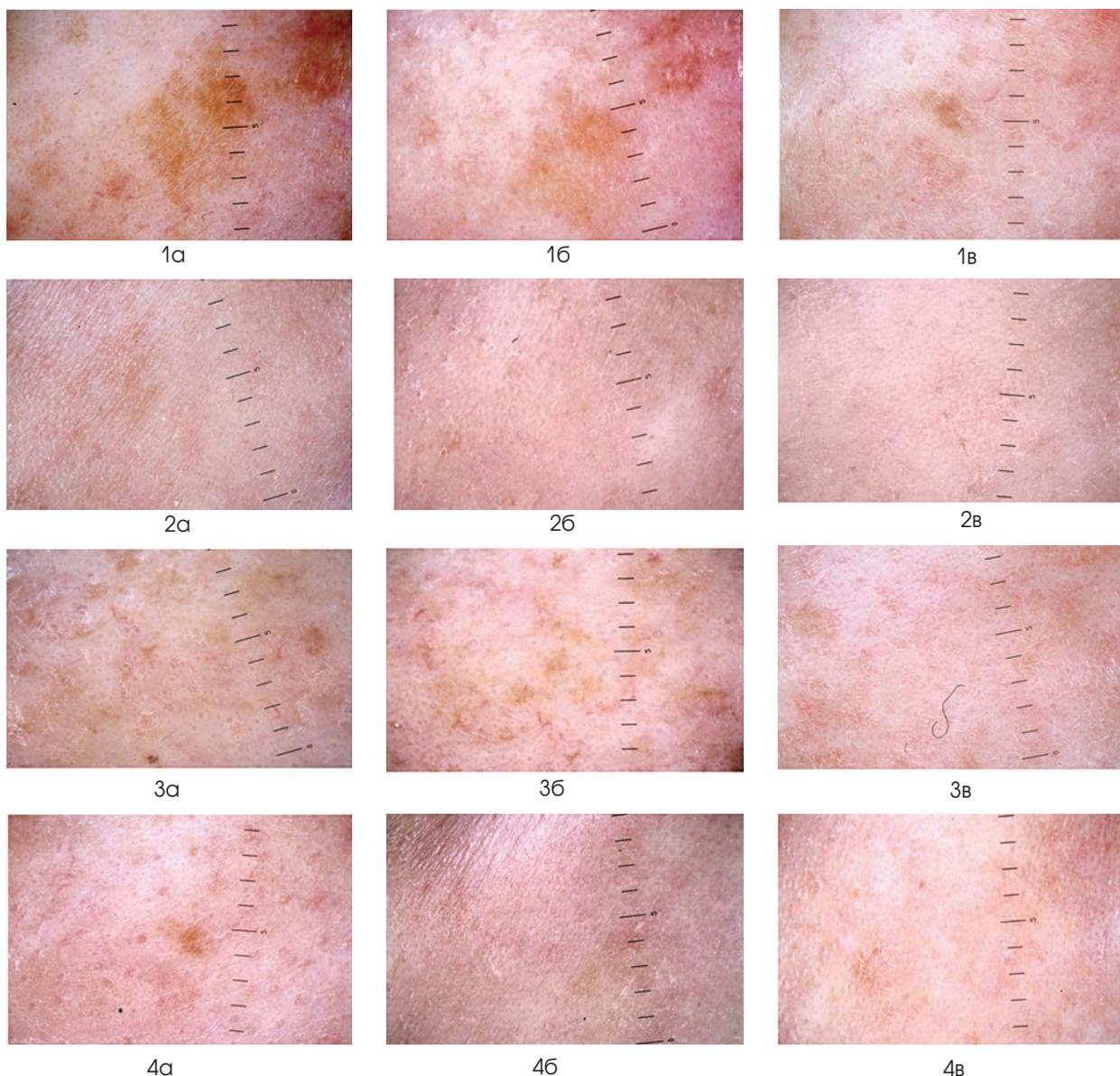
Для розв'язання проблеми гіперпігментації шкіри розроблено різні методи та засоби, серед яких можна виділити відлущувальні методики (хімічні та ензимні пілінги, мікродермабразія, лазерне шліфування), засоби, що знижують синтез меланіну, та фотозахисні препарати. Засоби, які знижують синтез меланіну, прийнято зараховувати до відбілювальних препаратів і поділяти на препарати, що знижують активність меланоцитів (азелаїнова кислота, цинк, мідь, залізо та інші), інгібітори тирозинази (резорцин, гідрохінон, арбутин, койєва кислота, рослинні феноли та інші), інгібітори транспорту меланосом (нікотинамід, соя), антиоксиданти (вітаміни С, Е, зелений чай, силімарин,  $\alpha$ -ліпоева кислота) та інші ( $\alpha$ -гідроксикислоти,  $\beta$ -гідроксикислоти) [1]. Однак насправді ефективних препаратів існує мало. На жаль, помітний ефект більшості з них настає після тривалого застосування. Підвищити ефективність терапії можна шляхом комбінації відбілювальних препаратів з відлущувальними.

Останнім часом особливу увагу серед відбілювальних засобів привертають інгібітори тирозинази, зокрема резорцин та його похідні. Це пов'язано з дослідженнями японських науковців, які довели, що похідні резорцину з ізопентильною групою в 6-му положенні чинять більш виразну депігментуючу дію, ніж гідрохінон [7, 8].

Основними показаннями до застосування відбілювальних засобів на основі резорцину вважають післязапальну пігментацію, мелазму, веснянки, сонячне лентіго та інші фотоураження шкіри [1].

Компанія Beiersdorf розробила лінію відбілювальних препаратів на основі комбінації  $\beta$ -резорцинолу з гліциретиновою кислотою, що стало інновацією в лікуванні меланінової гіперпігментації шкіри різного походження. Окрім того, в лабораторних умовах було доведено, що похідна резорцину —  $\beta$ -резорцинол ефективніше стримує активність тирозинази і в менших концентраціях порівняно з гідрохіноном, арбутином або койєвою кислотою.

Було проведено клінічне дослідження з визначення ефективності впливу депігментувальної лінії на основі  $\beta$ -резорцинолу Even Brighter у пацієнтів з мелазмою, веснянками, сонячним лентіго та постакне. У дослідженні взяли участь жінки, середній вік яких становив  $(30,2 \pm 1,8)$  року, з II і III фототипом шкіри. Вони використовували денний (SPF30, UVA) та нічний креми протягом 12 тиж. Перші ознаки освітлення гіперпігментних вогнищ спостерігалися на 4-й тиждень регулярного використання засобів. Усі хворі добре переносили препарати, алергійних реакцій не було.



1а — лентіго до лікування, 1б — лентіго через 4 тиж лікування, 1в — лентіго через 12 тиж лікування;  
 2а — мелазма до лікування, 2б — мелазма через 4 тиж лікування, 2в — мелазма через 12 тиж лікування;  
 3а — веснянки до лікування, 3б — веснянки через 4 тиж лікування, 3в — веснянки через 12 тиж лікування;  
 4а — постакне до лікування, 4б — постакне через 4 тиж лікування, 4в — постакне через 12 тиж лікування.

Рис. 1. Клінічна ефективність відбілювальних засобів на основі  $\beta$ -резорцинолу через 4 та 12 тиж

Контроль ефективності Even Brighter проводили методом оптичної дерматоскопії за допомогою апарата HEINE DELTA 20 і шляхом вимірювання відносної концентрації меланіну шкіри приладом SoftPlus до початку лікування, через 4 тиж застосування засобів та в кінці курсу терапії через 12 тиж (рис. 1, 2).

Застосування відбілювальної лінії на основі  $\beta$ -резорцинолу у хворих з меланіновою гіперпігментацією сприяло значному зниженню концентрації меланіну в шкірі: при мелазмі та веснянках — у 3 та 3,5 рази відповідно, при лентіго та постакне — в 4,2 у 4 рази відповідно

(рис. 2). Клінічно спостерігалось загальне покращення кольору шкіри та виразне освітлення гіперпігментних плям (див. рис. 1). Дослідження проводилось у період року з поступовим підвищенням інтенсивності інсоляції (березень — травень), але це не мало суттєвого впливу, оскільки денний засіб містив повноцінний фільтр від УФ-В та УФ-А променів. Крім цього, гліцирретинова кислота, що є компонентом засобів Even Brighter, здійснює захист та антиоксидантне відновлення УФ-індукованого ушкодження клітин шкіри і таким чином значно покращує ефективність

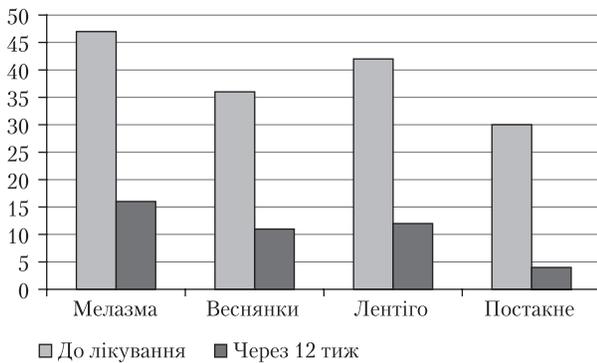


Рис. 2. Рівень меланіну шкіри (умовні одиниці) у хворих до лікування та через 12 тиж лікування відбілювальними засобами на основі β-резорцинолу

### Список літератури

1. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика / Л. Бауманн, пер. с англ. / Под ред. д. м. н., проф. Н.Н. Потекаева. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 688 с.
2. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац и др., пер. с англ. / Под. общ. ред. акад. А.А. Кубановой. Т. 2. — М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — 842 с.
3. Папий Н.А., Пиший Т.Н. Медицинская косметология: руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 512 с.
4. Сауце К.А., McMichael A.J., Feldman S.R. Hyperpigmentation: An Overview of the Common Afflictions // Disclosures Dermatology Nursing. — 2004. — Vol. 16 (5). — P. 401–416.
5. Clydesdale G.J., Dandie G.W., Muller H.K. Ultraviolet light

відбілювання та сприяє збереженню клінічного ефекту на триваліший термін.

### Висновки

Застосування препаратів на основі β-резорцинолу є ефективним методом освітлення шкіри при більшості видів меланінової гіперпигментації різної глибини розташування пігменту, особливо при індукованій УФО, запальним процесом і частково порушенням гормонального статусу. Практичне використання Even Brighter комфортне, не потребує додаткового нанесення фотозахисних засобів або препаратів антиоксидантної дії.

6. Ortonne J.P., Bahadoran P., Fitzpatrick T.B. et al. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. — MMcGraw Hill: New York; 2003. — P. 836–881.
7. Shimizu K., Kondo R., Sakai K. Inhibition of tyrosinase by flavonoids, stilbenes and related 4-substituted resorcinols: structure-activity investigations // Planta Med. — 2000. — Vol. 66. — P. 11.
8. Tasaka K., Kamei C., Nakano S. Effects of certain resorcinol derivatives on the tyrosinase activity and the growth of melanoma cells // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 20. — P. 99.
9. Wang C.C., Hui C.Y., Sue Y.M. et al. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons // Dermatol. Surg. — 2004. — Vol. 30 (9). — P. 1196–1200.

Л.Д. Калюжная, Е.А. Ошивалова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

## Меланиновая гиперпигментация кожи и современные пути ее коррекции

Нарушение окраски кожи представляет для пациента серьезную косметическую проблему. Кроме загара, существует множество других меланиновых гиперпигментных поражений кожи, которые имеют широкую распространенность и различные клинические проявления. Для решения проблемы гиперпигментации кожи разработаны различные методы и средства. В последнее время особое внимание среди отбеливающих средств привлекают ингибиторы тирозиназы, в частности резорцин и его производные.

**Ключевые слова:** меланиновая гиперпигментация, ингибиторы тирозиназы, β-резорцинол.

L.D. Kalyuzhna, O.O. Oshyvalova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

## Melanin hyperpigmentation of skin and modern ways of its correction

Discoloration of skin is a serious cosmetic problem for the patient. In addition to tanning, there are many other hyperpigmented melanin skin lesions which have a high prevalence and various clinical manifestations. Various methods and tools are developed to solve the problem of skin hyperpigmentation. Among bleaches, special attention has recently been attracted to tyrosinase inhibitors, specifically to resorcinol and its derivatives.

**Key words:** melanin hyperpigmentation, tyrosinase inhibitors, β-resorcinol. □

### 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

**Ошивалова Олена Олександрівна**, к. мед. н., асист. кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

## Окремі аспекти зовнішнього лікування дерматозів\*

11 вересня 2013 р. у м. Вінниці відбулася науково-практична конференція за участю міжнародних фахівців на тему «Сучасні методи і підходи до лікування в дерматовенерології». У рамках заходу доктор медичних наук, професор, головний позаштатний дерматовенеролог ДЗ ХОГА, головний лікар Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру **Олег Анатолійович Каденко** виступив з доповіддю, присвяченою питанням зовнішньої терапії дерматозів.

**А**лергодерматози є найпоширенішими формами ураження шкіри. Їх частота неухильно зростає. Близько 25 % пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу, страждають від алергійних захворювань зі шкірними виявами. Алергодерматози часто супроводжуються мокнуттям, сухістю шкіри, відчуттям печіння в місцях висипань. Найчастішою скаргою, яка змушує пацієнта звернутися по медичну допомогу, є шкірний свербіж. Наявність свербіжу значно знижує якість життя хворого, а екскоріації на шкірі є вхідними воротами для інфекції. Тяжке переживання свербіжу пацієнтом упродовж дня на робочому місці, в громадських місцях і транспорті у поєднанні з наявністю висипань на відкритих ділянках шкірних покривів призводить до серйозних психічних розладів (депресивних, афективних, невротичних) і порушень у соціальній адаптації.

У структурі психосоматичних порушень у пацієнтів з дерматозами провідне місце посідають розлади особистості (53 %) і невротичні розлади (23%). При комплексному веденні такі хворі потребують додаткового призначення денних транквілізаторів, нейролептиків, антидепресантів. Підбір адекватної терапії для пацієнта з хронічним дерматозом є актуальною проблемою сучасної дерматології. Правильно призначене комплексне лікування, окрім усунення симптомів, дає змогу поліпшити якість життя хворого в цілому.

У патогенезі хронічних дерматозів важливу роль відіграють збудники бактерійних і грибкових інфекцій. У літературі описано три патогенетичні механізми розвитку дерматозів поєд-

наної етіології. За першого варіанта бактерії і/або гриби є первинною етіологічною причиною ураження шкіри. У разі тривалого існування інфекційного процесу розвивається сенсibiliзація шкіри до інфекційного агента, яка клінічно виявляється піоалергідами, мікідами, мікробною екземою. Другий варіант патогенезу можна розглядати як вторинну інфекцію, котра ускладнює перебіг основного шкірного захворювання алергійної природи. За третього варіанта бактерії і гриби виступають тригерними чинниками. Зміна біоценозу шкіри внаслідок порушення співвідношення патогенних і умовно-патогенних збудників на шкірному покриві призводить до появи специфічних висипань на шкірі у хворих на атопічний дерматит, екзему, псоріаз і швидкого прогресування цих дерматозів. Як засвідчили результати досліджень, серед мікроорганізмів, котрі колонізують уражені ділянки шкірних покривів, стафілококи є найчисленнішою групою як за частотою виявлення, так і за щільністю колонізації (С.А. Нестеров, 2009). Цікаво, що культури бактерій роду *Staphylococcus*, виділені зі шкіри хворих на хронічні дерматози, виявляли вищу антилізоцимну активність (59,1 % – на уражених ділянках шкіри, 37,5 % – на інтактних ділянках), ніж аналогічні види, виділені зі шкіри здорових осіб (12,6 %). Цей факт свідчить про стійкість бактерій до чинників захисту макроорганізму і про патогенний потенціал у патогенезі загострень основного захворювання (О.Е. Фалова, Н.І. Потатуркіна-Нестерова, 2012).

За частотою виявлення в екзематозних вогнищах переважають золотистий та епідермальний стафілококи, тоді як гриби з роду *Candida* виявляють з частотою 3,3 % (таблиця). Порівняльний аналіз показників вірулентності стафілококів (*Staphylococcus aureus*) засвідчив, що зі

\* «Медична газета «Здоров'я України XXI століття». — 2013, № 20.

100 % штамів, виділених з поверхні уражених ділянок шкіри під час загострення захворювання, 96,6 % були вірулентними, тоді як у період ремісії — 82,1 % штамів. У період загострення переважали штами з високою вірулентністю, а під час ремісії — стафілококи з нижчими показниками вірулентності (С.А. Нестеров, 2009).

Іншим патогенним чинником мікробної флори є продукція так званих суперантигенів. Результати проведених останнім часом досліджень дають підставу вважати, що синтез суперантигенів — це одна з причин, чому *S. aureus* спричиняє і/або підтримує запалення шкіри при atopічному дерматиті. Суперантигени на відміну від класичних антигенів здатні не лише запускати IgE-опосередкований механізм atopічної реакції, а і стимулювати масову активацію Т-клітин і макрофагів. У моделі шкірного запалення на мишах токсин *S. aureus* і алерген *S. aureus* також виявляли адитивний ефект щодо посилення шкірного запалення. Ці спостереження доповнюють повідомлення D.Y.M. Leung і співавт. про те, що суперантигени посилюють синтез алергенспецифічного IgE.

З огляду на наведені патогенетичні механізми перебігу хронічних дерматозів вибір методу зовнішньої терапії передбачає відмову від монокомпонентних засобів на користь комбінованої терапії з використанням фіксованих комбінацій глюкокортикоїдів місцевої дії і препаратів різних фармакологічних груп.

Цілями зовнішньої терапії при дерматозах змішаної етіології є:

- пригнічення ознак запалення шкіри і пов'язаних з ним основних симптомів дерматозів у гострій (гіперемія, набряк, мокнуття, свербіж та ін.) і хронічній (інфільтрація, ліхеніфікація, свербіж тощо) фазі захворювання;
- за потреби — усунення зайвої сухості шкіри;
- профілактика та усунення вторинного інфікування уражених ділянок шкіри;
- відновлення пошкодженого епітелію;
- поліпшення бар'єрних функцій шкіри.

Необхідність призначення місцевих глюкокортикоїдів зумовлена тим, що перебіг мікстинфекцій супроводжується вираженою запальною реакцією з виявами ексудації, мокнуття і значними суб'єктивними відчуттями — свербіжем і печінням. М. Sulzberger і V. Witten повідомили у 1952 р. про успішне зовнішнє застосування ацетату гідрокортизону для лікування деяких видів дерматозів. Відтоді зовнішня стероїдна терапія стала наріжним каменем схем лікування багатьох дерматозів, оскільки застосування глюкокортикоїдів місцево дає змогу значно зменшити запалення і полегшити стан хворого. Крім

Таблиця. Якісний склад мікрофлори в екзематозних вогнищах (С.Х. Мунієва, О.І. Касимов, 2011)

Мікроорганізм	Частота виявлення в мікробних вогнищах, %
<i>S. aureus</i>	65,0
<i>S. epidermidis</i>	43,3
<i>S. saprofitis</i>	3,3
<i>S. pyogenes</i>	13,4
<i>Propionibacterium</i>	5,0
<i>Cornebacterium</i>	3,3
<i>E. coli</i>	5,0
<i>Proteus</i>	3,3
<i>Klebsiella</i>	3,3
<i>Candida albicans</i>	3,3

того, в дослідженнях останніх років виявлено, що блокування запальних медіаторів на ранньому етапі розвитку запалення запобігає стимуляції меланоцитів, а отже — розвитку післязапальної гіперпігментації.

Додавання антибактеріальних засобів до топічних глюкокортикоїдів у фіксованій комбінації дає змогу впливати одночасно на обидва компоненти запалення: алергійний та інфекційний. Згідно з даними професора Я.Ф. Кутасевич, застосування комбінованих засобів нормалізує біоценоз шкіри хворих на алергодерматози, знижує ризик розвитку піококових ускладнень, які значно ускладнюють перебіг захворювання і можуть потребувати системного застосування антибіотиків.

У клінічній практиці поширені трикомпонентні топічні засоби, які, окрім глюкокортикоїдного та антибактеріального компонентів, містять також антимікотичний засіб, проте не завжди включення останнього є обґрунтованим. Більше того, антигрибкові засоби («Клотримазол») часто спричиняють побічні ефекти (печіння, еритему, локальний набряк тощо), які згідно з інструкцією до застосування потребують негайної відміни препарату.

Небажані реакції можуть виникати також у відповідь на застосування глюкокортикоїдів. А. Goossens і М. Matura склали рейтинг найбільш алергенних глюкокортикоїдів, який очолюють будесонід, тиксокортолу півалат і бетаметазону валерат. Найменш алергогенним, на думку авторів, є бетаметазону дипропіонат. Саме цю діючу речовину використовують як основу

2-компонентного комбінованого препарату «Бетадерм®» (Фармзавод «Ельфа» А.Т., Польща).

Бетаметазону дипропіонат належить до III фармакотерапевтичної групи і відрізняється від інших топічних кортикостероїдів за механізмом дії — він є високоліпофільним дієфіром, тобто « проліками, які споріднені з рецепторами клітин. Шкірні естерази запалення, які містяться у вогнищі, розщеплюють ефірні зв'язки, що призводить до активації стероїду. Що сильніше виражено запалення, то більша кількість естераз міститься в його вогнищі. Таким чином, що сильніше виражене запалення, то швидшою і сильнішою є дія бетаметазону дипропіонату у складі препарату «Бетадерм®».

Гентаміцину сульфат — це антибактеріальний компонент, який входить до складу «Бетадерм®» і належить до антибіотиків широкого спектра дії з групи аміноглікозидів. Має бактерицидну дію, порушуючи синтез білка збудників. Активний щодо більшості грамнегативних аеробних бактерій (*Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) і грампозитивних аеробних коків (*Staphylococcus spp.*, зокрема штами, стійкі до пеніциліну та інших антибіотиків).

«Бетадерм®» випускають у двох фармакологічних формах: у вигляді мазі (1 г мазі містить 0,5 мг бетаметазону дипропіонату, 1 мг гентаміцину сульфату) та крему (1 г крему містить 0,5 мг бетаметазону дипропіонату, 1 мг гентаміцину сульфату), що дає змогу проводити лікування залежно від вираженості запального процесу і терміну його давності.

«Бетадерм®» можна рекомендувати як препарат вибору при лікуванні дерматозів, які піддаються лікуванню глюкокортикостероїдами, при ускладненні або при підозрі щодо ускладнення вторинною інфекцією, спричиненою чутливими до гентаміцину мікроорганізмами:

- екземи (атопічна, дитяча, монетопоподібна);
- аногенітального і старечого свербіжу;
- контактного дерматиту;
- себорейного дерматиту;
- нейродерміту;
- інтритригінозного дерматиту;
- сонячного дерматиту;
- ексфоліативного дерматиту;
- стаз-дерматиту;
- псоріазу.

Таким чином, дерматози з хронічним перебігом, які мають поєднану етіологію, є важливою проблемою сучасної дерматології. Результати клінічних спостережень свідчать, що провідну роль у колонізації уражених вогнищ шкіри відіграють *S. aureus* (65 %), *S. epidermidis* (43,3 %) і *S. pyogenes* (13,4 %), що зумовлює необхідність застосування місцевих антибактеріальних засобів. Призначення топічних глюкокортикостероїдів показано для усунення симптомів запалення.

Препаратом вибору в лікуванні хронічних дерматозів є «Бетадерм®» — 2-компонентна фіксована комбінація бетаметазону дипропіонату і гентаміцину. Поєднання цих діючих речовин дає змогу усунути дві патогенетичні ланки — алергійний та інфекційний компоненти запалення у хворих на дерматози з хронічним перебігом шляхом купірування основних симптомів (свербіж, печіння, мокнуття) і підвищити якість життя пацієнтів. □

О.А. Проценко<sup>1</sup>, И.Н. Богатырева<sup>1</sup>, А.Г. Заблоцкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

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

## Особенности клиники и лечения псориаза на фоне хронической вирусной инфекции

**Цель работы** — изучить влияние хронической вирусной инфекции (ХВИ) на течение псориаза и оценить эффективность «Липоферона» в комплексном лечении больных псориазом с ХВИ.

**Материалы и методы.** Особенности клиники и лечения изучены у 88 больных псориазом, в том числе 42 (47,7 %) случая с ХВИ и 46 (52,3 %) — без ХВИ. Эффективность «Липоферона» оценивали по результатам лечения пациентов с ХВИ в двух группах сравнения: в основной — 22 больных принимали комплексную терапию с включением «Липоферона», группе сравнения — 20 больных проходили курс традиционного лечения.

**Результаты и обсуждение.** Индекс PASI более 10 установлен у 20 (47,6 %) больных псориазом с ХВИ и лишь у 15 (32,6 %) пациентов без него. Течение псориаза средней тяжести и тяжелое отмечено в 30 (71,4 %) случаях с ХВИ и в 23 (50 %) — без него. Ежегодно осенне-весенние обострения регистрировались у 29 (69 %) больных псориазом с ХВИ и у 18 (39,1 %) пациентов без ХВИ. Комплексная терапия при ХВИ с применением «Липоферона» обеспечила достижение стойкой ремиссии продолжительностью более 2 лет у 10 (45,5 %) пациентов основной группы и у 4 (20 %) больных группы сравнения, которым было назначено традиционное лечение. Более 4 рецидивов в год в течение 2 лет наблюдения отмечено у 3 (15 %) больных группы сравнения и ни у одного пациента основной группы, в которой лечение включало «Липоферон». 3–4 рецидива ежегодно в группе сравнения было у 4 (20 %) больных, принимавших традиционное лечение, и лишь у 2 (9,1 %) больных псориазом с ХВИ, лечение которых включало «Липоферон».

**Выводы.** Хроническая вирусная инфекция усугубляет течение псориаза, способствуя большей выраженности клинических симптомов дерматоза, более тяжелому течению псориаза с частыми рецидивами. Включение «Липоферона» в комплексную терапию у больных с ХВИ существенно повышает ее эффективность, увеличивает продолжительность ремиссии и уменьшает количество рецидивов в 1,5–2 раза.

### Ключевые слова

Псориаз, хроническая вирусная инфекция, клиника, лечение, «Липоферон».

Псориаз до настоящего времени остается актуальной проблемой дерматологии из-за распространенности как среди взрослых, так и детей, существенного влияния на качество жизни, трудоспособность, социальную адаптацию [5, 7]. Известна коморбидность псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа, которые взаимотяжкощают течение заболеваний, влияют на прогноз и эффективность терапии [2]. Многочисленные триггерные факторы способствуют рецидивующему течению дерматоза, в том числе ангины и стрептококковая сенсibilизация, фокальная инфекция и паразитарная инвазия, эндокринные нарушения и гормональная дисфункция [7]. Хроническая вирусная инфекция (ХВИ), заражение которой может произойти как внутриутробно, так и в течение всей последующей жизни,

персистируя в спинно-мозговых ганглиях, влияет на процессы неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма, что в свою очередь способствует рецидивующему течению имеющихся заболеваний, в том числе и дерматозов [3]. В последние десятилетия отмечают эпидемическое распространение ХВИ, обусловленной цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) и другими, которые не только отяжкощают течение заболеваний, но и негативно влияют на эффективность терапии [3]. Однако лишь единичные работы посвящены изучению их влияния на течение псориаза.

Цель работы — изучить особенности клиники и течения псориаза у лиц с ХВИ и оценить эффективность препарата рекомбинантного альфа-2b интерферона («Липоферон») в комплексном лечении больных.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 88 больных в возрасте от 7 до 58 лет с давностью заболевания от 3 до 18 лет, в том числе 40 мужчин и 48 женщин.

Всем пациентам проводили дерматологический осмотр с определением состояния кожи, степени выраженности симптомов болезни по PASI. Интенсивность признаков оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие симптома, 1 балл — слабо выраженный, 2 балла — умеренно выраженный, 3 балла — сильно выраженный признак. Течение псориаза расценивали как легкое при сумме баллов до 10, средней тяжести — от 10 до 20 баллов, как тяжелое — свыше 20 баллов.

Пациенты были обследованы по общепринятым рекомендациям с определением общего анализа крови развернутого, билирубина, трансаминаз, глюкозы, С-реактивного белка, ревмопроб, креатинина, общего анализа мочи, УЗИ щитовидной железы, органов малого таза и брюшной полости. Диагностику ХВИ (ЦМВ, ВЭБ, вируса гепатита С (ВГС)) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определением IgG и IgM в периферической крови методом иммуноферментного анализа.

ХВИ (ЦМВ, ВЭБ, герпесвирусная) диагностирована у 42 (47,7 %) больных.

На первом этапе работы проведен анализ особенностей клинических проявлений и течения псориаза у больных с ХВИ (1-я группа — 42 (47,7 %) человека) и без ХВИ (2-я группа — 46 (52,3 %) человек).

В последующем на втором этапе работы больные псориазом с ХВИ (42) были разделены на две терапевтические группы: основная — 22 больных принимали комплексную терапию с включением рекомбинантного альфа-2b интерферона, группа сравнения — 20 больных проходили традиционное лечение.

Группы были репрезентативны по основным сравниваемым показателям. Традиционная терапия включала седативные, вазоактивные препараты, гепатопротекторы, фототерапию 311 нм, наружную противовоспалительную и рассасывающую терапию. При псориатическом артрите назначали лефлуномид или метотрексат в соответствии с клиническими рекомендациями [1].

Обоснованием включения в комплексную терапию больных псориазом с ХВИ рекомбинантного альфа-2b интерферона («Липоферон») была его доказанная противовирусная и иммуномодулирующая активность [3]. «Липоферон», полученный с помощью генетически модифицированной культуры штамма *Escherichiacoli*, заключен в липосомы и лиофильно высушен. Утвержден к применению приказом Министерства

здравоохранения Украины от 24.02.2012 № 133 (сертификат государственной регистрации № 863/11-300200000 от 24.02.2013).

«Липоферон» назначали в следующих дозах: детям в возрасте 7 лет — по 250 тыс. МЕ 2 раза в сутки; от 7 до 15 лет — по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки; старше 18 лет и взрослым — по 1 млн МЕ 2 раза в сутки. «Липоферон» больные принимали в течение 10 дней, 2–3 курса с интервалом в один месяц [3].

Эффективность предложенного метода оценивали по ближайшим и отдаленным результатам лечения (наличие и количество рецидивов в течение 3 лет наблюдения).

Полученные результаты обрабатывали статистическими методами по общепринятым программам с помощью персонального компьютера.

## Результаты и обсуждение

Проведен анализ клиники и течения псориаза у больных с ХВИ и без ХВИ. В наших наблюдениях в обеих группах преобладали больные бляшечным псориазом — 38 (90,5 %) и 41 (89,1 %) больных соответственно.

Высыпания у всех пациентов соответствовали прогрессирующей стадии заболевания, располагались в типичных местах с поражением разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, туловища и были представлены ярко-розовыми папулами и бляшками до 10–15 см в диаметре, плотноватой консистенции с выраженным асбестовидным или мелкопластинчатым шелушением в центральной части очагов и эритематозным венчиком по периферии большей части элементов.

При анализе особенностей локализации клинических проявлений псориаза в группах сравнения существенных различий не отмечено. Так, поражение волосистой части головы, являющееся одним из предикторов тяжести течения дерматоза и выявленное у 24 (27,3 %) больных, одинаково часто встречалось в обеих группах — в 11 (26,2 %) и у 13 (28,3 %) случаях соответственно (табл. 1).

При оценке степени выраженности клинических симптомов псориаза обращало внимание, что если в целом больных псориазом с индексом PASI более 10 было 35 (39,8 %), то в 1-й группе таких пациентов было почти в 1,3 раза больше, чем во 2-й: 20 (47,6 %) и 15 (32,6 %) соответственно (табл. 2).

Легкое течение псориаза в наших наблюдениях было у 35 (39,8 %) больных, но при этом у каждого второго пациента без ХВИ — у 23 (50 %) больных и лишь у 12 (28,7 %) — на фоне ХВИ. В то же время течение псориаза средней

Таблиця 1. Локалізація псоріатических поражень в групах сравнения

Локалізація	Всього абс. (%) n = 88	1-я група абс. (%) n = 42	2-я група абс. (%) n = 46
Волосистая часть головы	24 (27,3)	11 (26,2)	13 (28,3)
Крупные складки	24 (27,3)	14 (33,3)	10 (21,7)
Ладони, подошвы	16 (18,2)	7 (16,7)	9 (19,6)
Ногтевые пластины	21 (23,9)	12 (28,6)	9 (19,6)

Таблиця 2. Степень выраженности симптомов псоріаза в групах сравнения

Индекс PASI	Всього абс. (%) n = 88	1-я группа абс. (%) n = 42	2-я группа абс. (%) n = 46
До 10	53 (60,2)	22 (52,4)	31 (67,4)
От 10 до 20	32 (36,4)	18 (42,9)	14 (30,4)
Более 20	3 (3,4)	2 (4,7)	1 (2,2)

Таблиця 3. Особенности течения псоріаза в групах сравнения

Течение	Всього абс. (%) n = 88	1-я группа абс. (%) n = 42	2-я группа абс. (%) n = 46
Легкое	35 (39,8)	12 (28,7)	23 (50,0)
Средней тяжести	46 (52,3)	26 (61,9)	20 (43,5)
Тяжелое	7 (7,9)	4 (9,5)	3 (6,5)

тяжести и тяжелое установлено у 30 (71,4 %) больных с ХВИ и лишь у 23 (50 %) — без него (табл. 3). Псоріатический артрит, установленный у 16 (18,2 %) пациентов, несколько чаще выявлен в 1-й группе, чем во 2-й группе, — у 9 (21,4 %) и у 7 (15,2 %) больных соответственно.

Особый интерес представлял анализ влияния ХВИ на рецидивирование дерматоза (табл. 4). Осенне-весенние обострения отмечены у 47 (53,4 %) больных псоріазом: у 29 (69 %) — с ХВИ и лишь у 18 (39,1 %) — без ХВИ. Бесперывное течение дерматоза и более 3 рецидивов в год зафиксировано в 8 (9,1 %) случаях, но при этом у лиц с ХВИ они встречались в 3 раза чаще, чем у больных псоріазом без него, — у 6 (14,3 %) и 2 (4,4 %) соответственно. Единичные рецидивы в 2—3 года были у трети пациентов, в то же время они отмечены у большей половины больных псоріазом без ХВИ — у 26 (56,5 %) и лишь у 7 (16,7 %) пациентов с псоріазом на фоне ХВИ.

Таблиця 4. Частота рецидивов псоріаза в групах сравнения

Рецидивы	Всього абс. (%) n = 88	1-я группа абс. (%) n = 42	2-я группа абс. (%) n = 46
3 и более в год, бесперывное течение	8 (9,1)	6 (14,3)	2 (4,4)
1—2 в год	47 (53,4)	29 (69,0)	18 (39,1)
Единичные в 2—3 года	33 (37,5)	7 (16,7)	26 (56,5)

Таблиця 5. Коморбидные состояния у больных псоріазом в групах сравнения

Состояние	Всього абс. (%) n = 88	1-я группа абс. (%) n = 42	2-я группа абс. (%) n = 46
Повышенное АД	9 (10,2)	4 (9,5)	5 (10,9)
Избыточная масса тела	17 (19,3)	8 (19,1)	9 (19,6)
Сахарный диабет 2 типа	3 (3,4)	1 (2,4)	2 (4,3)

Таблиця 6. Сопутствующие инфекционные бактериально-вирусные заболевания у больных псоріазом в групах сравнения

Заболевание	Всього абс. (%) n = 88	1-я группа абс. (%) n = 42	2-я группа абс. (%) n = 46
Хронический тонзиллит	26 (29,5)	17 (40,5)	9 (19,6)
ОРВИ	27 (30,7)	16 (38,2)	11 (23,9)
Хронический бронхит	24 (27,3)	14 (33,3)	10 (21,7)

При обследовании больных проанализированы коморбидные состояния в двух группах сравнения (табл. 5). Значимые отличия по этим показателям не выявлены.

В то же время у каждого третьего больного был установлен хронический тонзиллит — у 26 (29,5 %), в 2 раза чаще у больных псоріазом с ХВИ, чем без него, — у 17 (40,5 %) и 9 (19,6 %) соответственно. Хронические бронхиты, отмеченные в анамнезе у 24 (27,3%) больных, также значительно чаще были у пациентов с псоріазом на фоне ХВИ — у 14 (33,3 %) и 10 (21,7 %) больных соответственно. Многочисленные ОРВИ, особенно в осенне-зимний период, отраженные в медицинской амбулаторной документации, также чаще отмечены в 1-й группе (табл. 6).

Лечение начинали после санации инфекции или лечения сопутствующей патологии после заключения соответствующего специалиста.

Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных псориазом в двух группах сравнения. Переносимость лечения у всех больных была удовлетворительной. Прием «Липоферона» все пациенты переносили хорошо. Ни у одного из 22 больных основной группы не наблюдали повышения температуры, головной боли, увеличения лимфоузлов, аллергических или других реакций. По результатам мониторинга общеклинических анализов не выявлены изменения в формуле крови пациентов в процессе лечения.

Полная ремиссия в конце курса лечения достигнута у 19 (45,2 %) больных псориазом: в 11 (50 %) случаях в основной группе и в 8 (40 %) — в группе сравнения (табл. 7).

Однако наиболее значимые отличия были при анализе отдаленных результатов лечения (табл. 8). Так, ремиссия менее 1 года отмечена у 10 (23,8 %) больных, в том числе у каждого второго больного псориазом с ХВИ в группе сравнения — у 10 (50 %) пациентов, и ни у одного из 22 больных псориазом основной группы, которые принимали «Липоферон». Ремиссия более 2 лет установлена у 14 (33,3 %) больных, в том числе у 10 (45,5 %) пациентов, основной группы и лишь у 4 (20 %) — в группе сравнения.

Выраженные различия в группах сравнения отмечены в развитии рецидивов. Так, ежегодные рецидивы были у каждого второго больного псориазом с ХВИ в группе сравнения — у 10 (50 %) больных. В основной группе пациентов с ХВИ, лечение которых включало применение «Липоферона», таких пациентов не было (табл. 9).

Рецидивы в течение 2 лет наблюдения были у 28 (66,7 %) пациентов: у 12 (54,5 %) — в основной группе и у 16 (80 %) — в группе сравнения. При этом более 4 рецидивов в год наблюдали у 3 (15 %) больных в группе сравнения и ни у одного из больных основной группы, лечение которых включало «Липоферон». 3–4 рецидива ежегодно отмечены у 6 (14,3 %) больных, при этом в группе сравнения их было в 2 раза больше, чем в основной, — 4 (20 %) и 2 (9,1 %) соответственно.

Таким образом, применение рекомбинантного альфа-2b интерферона «Липоферон» существенно повышало эффективность лечения больных псориазом. Это объяснимо как особенностями действия препарата (противовирусным и иммуномодулирующим) [2, 5], так и возможностью воздействия на воспалительный псориазический процесс и на триггерный для псориаза фактор (ХВИ). «Липоферон» относится к препаратам новой «технологической» группы — представителю группы липосомальных средств,

Таблица 7. Ближайшие результаты лечения у больных псориазом в группах сравнения

Результат	Всего абс. (%) n = 42	Основная группа абс. (%) n = 22	Группа сравнения абс. (%) n = 20
Полная клиническая ремиссия	19 (45,2)	11 (50,0)	8 (40,0)
Значительное улучшение	19 (45,2)	10 (45,5)	9 (45,0)
Улучшение	4 (9,6)	1 (4,5)	3 (15,0)

Таблица 8. Отдаленные результаты лечения больных псориазом в группах сравнения

Продолжительность ремиссии	Всего абс. (%) n = 42	Основная группа абс. (%) n = 22	Группа сравнения абс. (%) n = 20
До 1 года	10 (23,8)	—	10 (50,0)
1–2 года	18 (42,9)	12 (54,5)	6 (30,0)
Более 2 лет	14 (33,3)	10 (45,5)	4 (20,0)

Таблица 9. Рецидивы у больных псориазом в группах сравнения

Рецидивы	Всего абс. (%) n = 42	Основная группа абс. (%) n = 22	Группа сравнения абс. (%) n = 20
Ежегодные	10 (23,3)	—	10 (50,0)
1–2 в течение 2 лет	13 (30,9)	10 (45,5)	3 (15,0)
3–4 в течение 2 лет	6 (14,3)	2 (9,1)	4 (20,0)
Более 4 в течение 2 лет	3 (7,1)	—	3 (15,0)

где липосомы являются одним из типов нанокapsул, своеобразными «контейнерами» для доставки лекарственных средств [2]. Натуральные фосфолипиды, входящие в мембраны липосом, способны сливаться с мембраной клеток, чем и обеспечивают внутриклеточную доставку лекарства. С практической точки зрения важны еще два момента. Во-первых, вещество, заключенное в липосомы, защищено от действия ферментов, что особенно важно при пероральном приеме препарата. Во-вторых, отличительным свойством наночастиц с лекарственным препаратом является постепенное его высвобождение, что обеспечивает пролонгированный эффект [2]. Не менее значима, особенно в отношении внутриклеточных инфекций, способность захвата липосом, как и других наночастиц, клетками

ретикуло-ендотелиальної системи внаслідок взаємодії з білками плазми — опсонинами [2]. Вероятно, саме ці особливості терапевтичного дії «Ліпоферона» забезпечують підвищення ефективності лікування псоріазу у осіб з ХВІ.

### Висновки

Хронічна вірусна інфекція (ЦМВ, ВЕБ) ускладнює перебіг псоріазу: значно збільшується кількість рецидивів і ступінь

вираженості клінічних симптомів дерматозу.

Включення «Ліпоферона» в комплексну терапію псоріазу у осіб на фоні хронічної вірусної інфекції (ЦМВ, ВЕБ і др.) суттєво підвищує її ефективність, збільшує тривалість ремісії і зменшує кількість рецидивів в 1,5–2 рази.

«Ліпоферон» можна застосовувати у дітей і дорослих, препарат відрізняється доброю переносимістю і неінвазивним шляхом введення.

### Список літератури

1. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— С. 143–153.
2. Кочергин Н., Смирнова Л., Потекаев Н. Псориаз: коморбидность и комедикация // Врач.— 2009.— № 5.— С. 15–20.
3. Крамарев С.А., Выговская О.В. Хроническая Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2010.— № 9–10 (38–39).— С. 26–31.
4. Халдин А.А. Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индукторов интерферона и рекомбинантного альфа-2 интерферона: Автореф. дис. ...к. м. н.— М., 2000.— 23 с.
5. Fouere S., Adjadj L., Pawin H. Howpatients experience psoriasis: results froma Europeansurvey // JEADV.— 2005.— Vol. 19, N 3.— P. 2–6.
6. Katsambas A.D., Lotti T.M. European Handbookof Dermatological Treatments.— Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999.— 384 p.
7. Psoriasis / Edby H. Roenigk, J. Maibach.— Marcel Dekker: NewYork, 1991.— 204 p.

О.А. Проценко<sup>1</sup>, І.М. Богатирьова<sup>1</sup>, А.Г. Заблоцька<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

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

## Особливості клініки та лікування псоріазу на тлі хронічної вірусної інфекції

**Мета роботи** — вивчити вплив хронічної вірусної інфекції (ХВІ) на перебіг псоріазу та оцінити ефективність «Ліпоферону» в комплексному лікуванні хворих на псоріаз на тлі ХВІ.

**Матеріали та методи.** Особливості клініки та перебігу псоріазу вивчено у 88 хворих, зокрема 42 (47,7 %) випадки псоріазу з ХВІ та 46 (52,3 %) — без нього. Ефективність «Ліпоферону» оцінювали за результатами лікування хворих на псоріаз із ХВІ у двох групах порівняння: в основній — 22 хворих отримували комплексну терапію з додаванням «Ліпоферону», у групі порівняння — 20 пацієнтів проходили курс традиційної терапії.

**Результати та обговорення.** Індекс PASI більш як 10 встановлено у 20 (47,6 %) хворих на псоріаз із ХВІ та лише у 15 (32,6 %) пацієнтів без нього. Перебіг псоріазу середньої тяжкості і тяжкий виявлено в 30 (71,4 %) випадках із ХВІ та в 23 (50 %) — без нього. Щороку осінньо-весняні загострення реєструвалися в 29 (69 %) хворих на псоріаз із ХВІ та у 18 (39,1 %) пацієнтів без нього. Комплексна терапія при ХВІ із застосуванням «Ліпоферону» забезпечила досягнення стійкої ремісії тривалістю більш як 2 роки у 10 (45,5 %) пацієнтів основної групи та в 4 (20 %) хворих групи порівняння, яким було призначено традиційне лікування. Понад 4 рецидиви на рік протягом 2 років спостереження виявлено у 3 (15 %) хворих групи порівняння і в жодного пацієнта основної групи, в якій лікування включало «Ліпоферон». 3–4 рецидиви щороку в групі порівняння було у 4 (20 %) хворих, котрі проходили курс традиційного лікування, і лише у 2 (9,1 %) хворих на псоріаз із ХВІ, лікування яких включало «Ліпоферон».

**Висновки.** Хронічна вірусна інфекція зумовлює тяжчий перебіг псоріазу, більш виразні клінічні ознаки дерматозу, часті рецидиви. Застосування «Ліпоферону» в комплексній терапії хворих на псоріаз на тлі ХВІ суттєво підвищує її ефективність, збільшує тривалість ремісії та зменшує кількість рецидивів у 1,5–2 рази.

**Ключові слова:** псоріаз, хронічна вірусна інфекція, клініка, лікування, «Ліпоферон».

O.A. Protsenko<sup>1</sup>, I.M. Bogatyreva<sup>1</sup>, A.G. Zablotska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*M. Gorky Donetsk National Medical University*

<sup>2</sup>*Donetsk Regional City Dermatovenerologic Dispensary*

## Optimisation of treatment of psoriasis in patients with chronic virus infections

**The purpose** of the research was to study the influence of chronic virus infections (CVI) on the clinical peculiarities of the psoriasis and to evaluate the effectiveness of «Lipofерone» in complex treatment of patients with psoriasis at the background of CVI.

**Materials and methods.** Clinical picture and course of psoriasis was studied in 88 patients, including 42 (47.7 %) cases of psoriasis with CVI and 46 (52.3 %) – without it. Efficiency of «Lipofерone» was evaluated by the results of treatment of psoriasis with CVI in two groups. In the main group, 22 patients received combined therapy with the inclusion of «Lipofерone»; in the comparison group, 20 patients had traditional therapy.

**Results and discussion.** PASI index over 10 was identified in 20 (47.6 %) psoriasis patients with CVI and only in 15 (32.6 %) patients without it. Moderate and severe psoriasis were found in 30 (71.4 %) cases with CVI and 23 (50 %) – without it. Each year, autumn and spring exacerbations were recorded in 29 (69 %) psoriasis patients with CVI and 18 (39.1 %) patients without it. Combined therapy of CVI with the use of «Lipofерone» provided the sustained remission lasting more than 2 years in 10 (45.5 %) patients of the main group and in 4 (20 %) patients of the comparison group who underwent conventional treatment. Over 4 relapses per year for 2 years of observation were registered in 3 (15 %) patients in the comparison group and no patients of the main group in which treatment included «Lipofерone». 3–4 recurrences annually in the comparison group were fixed in 4 (20 %) patients who had traditional treatment, and only in 2 (9.1 %) psoriasis patients with CVI whose treatment included «Lipofерone».

**Conclusions.** Chronic virus infection causes more severe psoriasis, more pronounced clinical signs of dermatitis, frequent relapses. Administration of «Lipofерone» in the treatment of patients with psoriasis at the background of CVI significantly increases the efficacy of therapy, prolongs the remissions and reduces the number of relapses by 1.5–2 times.

**Key words:** psoriasis, chronic virus infections, clinical picture, treatment, «Lipofерone». □

### Дані про авторів:

**Проценко Олег Анатолійович**, д. мед. н., доцент, проф. кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького

83000, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (062) 334-02-26

**Богатирьова Ірина Миколаївна**, к. мед. н., доцент кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького

**Заблюцька Анастасія Григорівна**, лікар-дерматовенеролог Донецького обласного шкірно-венерологічного диспансеру

Л.Г. Назаренко<sup>1,2</sup>, Н.П. Соловьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>КЗОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», Харьков

# Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций\*

Цель — сравнительное исследование практических возможностей профилактики акушерских и перинатальных инфекций у женщин с бактериальным вагинозом путем использования орального пробиотика лактобацилл *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозе 10<sup>9</sup> КОЕ и традиционных схем (местная двухэтапная терапия и монотерапия метронидазолом). На основании сравнения клинико-лабораторных данных, исходов беременности для женщины и новорожденного показано, что оральный пробиотик может рассматриваться как альтернативная стратегия профилактики инфекций в акушерской клинике.

## Ключевые слова

Бактериальный вагиноз, пробиотик, инфекция, беременность.

Рост распространенности инфекционных процессов у женщин детородного возраста, наблюдаемый в последние десятилетия, рассматривается как социально значимое явление. По своей клинической важности для акушерской практики среди инфекционной патологии безусловное лидерство имеют нетрансмиссивные инфекции (НТИ), этиология которых не предполагает полового пути передачи и связана с многочисленными «неспецифическими» возбудителями. В порядке сопоставления управляемости и социально-экономического значения сексуально трансмиссивных инфекций и нетрансмиссивных следует отметить, что в настоящее время инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППП), занимают лучшее положение, во многом благодаря доступности противомикробных средств, их эффективности, четкой причинной связи с образом жизни пациента и его окружения, «рецидивов» — с реинфекцией. В то же время лечебно-профилактические алгоритмы действий в отношении НТИ остаются недостаточно четко и логически построенными, в определенной мере содержат противоречия с точки зрения методоло-

гического обоснования, а их распространенность не имеет надежных инструментов контроля.

Есть достаточно доказательств, чтобы считать НТИ в акушерско-гинекологической практике результатом дисбиотических состояний, из которых наиболее актуальную проблему представляет нарушение микробиоценоза влагалища.

Нозологической формой дисбиоза влагалища является клинко-микробиологический симптомокомплекс, называемый бактериальным вагинозом (БВ) (синоним — вагинальный дисбактериоз). БВ представляет собой инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся изменениями эндогенного вагинального микробиотопа — значительным увеличением облигатных и факультативно-анаэробных патогенных микроорганизмов с одновременным количественным уменьшением или полным исчезновением лактобактерий, прежде всего перекись-продуцирующих.

«Ответственными» за БВ микроорганизмами являются *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* и другие анаэробы [13].

Возрастание распространенности дисбиотических процессов в последние годы, в частности

\* Здоровье женщины. — 2013. — № 6 (82). — С. 12—16.

изменения колонизационной резистентности влагалища, рассматривается как интегральный результат комплекса воздействий антропогенного характера, нарушающих биологическую природу человека (макроорганизма) и микроорганизмов в окружающей среде. Дисбиотический процесс в каждом конкретном случае, как правило, не имеет одной определенной этиологической причины, является сочетанным результатом действия комплекса экзогенных и эндогенных факторов, изменяющих и нарушающих физиологические взаимоотношения макро- и микроорганизма, включая события детского возраста, этнические и социо-демографические факторы, гормональный статус женщины, особенности питания и образа жизни, роль астенизации организма и психоэмоциональных стрессовых факторов и даже вклад гелиобиологических процессов, с учетом того, что деятельность микроорганизмов, их численность в биосфере Земли находится под влиянием изменений солнечной активности [3, 10].

Особая роль БВ в современной акушерской клинике определяется несколькими основными положениями: 1) дополнительным риском развития ИППП, а также других инфекционных заболеваний, в том числе, представляющих реальную угрозу здоровью женщин; 2) наличием ассоциированных с БВ осложнений гестационного процесса, прежде всего доказанной связью БВ с преждевременными родами (ПР), а также повышенной частотой хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек, преэклампсии; 3) увеличением вероятности перинатальной патологии, в частности внутриутробной гибели плода, бактериальной внутриутробной инфекции, неврологических нарушений, синдрома интоксикации у новорожденного.

Механизмы, которыми опосредована роль БВ в увеличении риска инфекционно-зависимой перинатальной патологии, остаются на уровне теоретических предположений. Как параллельные процессы, происходящие в настоящее время, следует отметить неуклонное возрастание распространенности БВ, с одной стороны, и увеличение частоты случаев внутриматочной инфекции с усилением ее позиций в структуре акушерской и перинатальной заболеваемости, с другой, что может свидетельствовать о существовании между этими явлениями причинной связи. Установлено однозначно лишь то, что с БВ не связан феномен укорочения шейки матки, который рассматривается как наиболее чувствительный фактор риска и индикатор спонтанных ПР [7]. Предполагается, что модифицирующее влияние БВ в отношении риска ПР связано

с полиморфизмами генов, регулирующих материнский воспалительный ответ. В пользу наличия причинной связи между БВ и ПР свидетельствуют данные о том что: 1) субклиническая инфекция генитального тракта вызывает продукцию провоспалительных медиаторов матерью и плодом, 2) наблюдения о положительном эффекте снижения уровня недонашивания беременности при лечении дисбиоза влагалища во II триместре [5].

Приведенные выше данные не оставляют сомнений в том, что беременные с симптомами БВ нуждаются в лечении, целью которого является как уменьшение выраженности симптомов и проявлений инфекции, так и снижение риска ассоциированных осложнений. И поскольку траектория частоты БВ изменяется с прогрессированием беременности, с максимумом в первой ее половине [13], стратегически важный период для выявления и устранения БВ приходится на I и II триместры даже при беременности низкого риска.

В настоящее время происходит смена приоритетов в лечении дисбиотических процессов. Устоявшиеся представления о том, что первоочередной задачей лечения является эрадикация БВ-ассоциированных бактерий, дополняются и изменяются. По классическим канонам этиотропного лечения инфекционного заболевания, с учетом общих особенностей «возбудителей» БВ, длительное время «золотым стандартом» считали лекарственные средства с антианаэробным механизмом действия, прежде всего препараты 5-нитроимидазола (метронидазол, тиконазол, секнидазол, орнидазол) и клиндамицин [1, 3, 6]. Именно такая схема лечения приведена в акушерском протоколе «Перинатальные инфекции» (Приказ МЗ Украины № 906) в контексте лечения БВ при беременности и предупреждения его последствий для новорожденного.

Вместе с тем, исходя из представлений о БВ как дисбактериозе влагалища, ассоциированном с так называемой условно-патогенной микрофлорой, целесообразно, более обоснованно и логично было бы искать решение в регуляции собственных защитных сил организма, усилении защитных функций слизистой оболочки вагины, в обеспечении за счет этого физиологического соотношения компонентов микробиотопов.

Не согласуются с представлениями о необходимости включения антибиотиков и антисептиков в терапию БВ данные о том, что «этиотропное лечение» инфекции матери не изменяет концентрацию маркеров системного воспалительного ответа [8]. В клиническом отношении при монотерапии препаратами 5-нитроимида-

зола частота рецидивов досягає 40–65 %, а в кожному п'ятому спостереженні розвивається кандидозний вульвовагініт [11]. При цьому кожна четверта жінка, особливо при комбінації перорального і вагінального приєму, відзначає побічні ефекти зі сторони траварельного тракта, шкіри.

Крім того, однією з причин виникнення БВ, як відомо, являється нерациональна антибіотикотерапія, тому весьма сумнівний сенс одерередньої антибактеріальної терапії для усунування наслідків передьдущої.

При береманності супресивна антибактеріальна терапія БВ не тільки в большому кількості випадків неефективна, но даже в одерреденній мері підвищує ризик ПР, що, можливо, зв'язано з присушими нейро-іммуно-ендокринними перестройками, підвищуючими уязвимость к розвитку інфекційного процесу [8, 11].

Подобна стратегія лікування жінок з БВ відповідає тому, що, к сожаленію, наше общество все еще фокусується на болезнях больше, чем на здоров'ї, и лікарственну терапію, направленну на усунування «возбудителей», передпочитають превентивним впливам и мобілізації собствених сил організму.

Постепенний перехід к новой лінії допомоги при БВ зв'язан з разработкой двухэтапной схеми лікування и проведення после супресивной антибактеріальної терапії восстановительного курсу препаратами, содержащими различные штаммы лактобактерий. Нетрудно отметить, что именно второй этап, предназначенный для восстановления биоценоза влагалища путем применения пробиотиков, по своей сути имеет наиболее убедительные основания служить коррекции вагинального дисбиоза.

В настоящее время перспектива более эффективной защиты от БВ-опосредованных осложнений беременности может быть связана с инновационным подходом, основанном на использовании пробиотиков лактобацилл в виде монотерапии. Аргументами «за» служат данные о том, что пробиотики, определяемые как «живые микроорганизмы, которые, будучи введенными в адекватных количествах, приносят пользу здоровью хозяина», могут рассматриваться как альтернативное лечение благодаря как способности замещать вагинальные лактобациллы, вытеснять и элиминировать патогенные микроорганизмы, так и модулировать иммунный ответ, препятствуя воспалительному каскаду, потенцируя и усиливая уровни цитокинов, которые способствуют росту и развитию фетоплацентарного комплекса [12].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность использования пробиотика на

основе лактобацилл в виде монотерапии БВ беременными в качестве метода профилактики перинатальных и пуэрперальных инфекционных осложнений, уточнить динамику локальных иммунных эффектов на фоне лечения в сравнении с общепринятыми схемами.

## Материалы и методы

Настоящая работа была запланирована как открытое сравнительное исследование, в которое были включены 520 женщин из сплошного потока обратившихся для проведения скрининга I триместра, состоящие на учете в женской консультации, прошедшие клинико-лабораторное обследование в соответствии с нормативами МЗ Украины. Из них на основании диагностирования БВ под наблюдение были взяты 120 женщин, которым предложено проведение целенаправленного лечения. На этом этапе беременные распределены на 3 клинические группы по 40 человек каждая по критерию «метод лечения БВ». Проведение лечения, а также промежуточные исследования всем женщинам проводили при наличии информированного согласия.

Условием включения в исследование было соответствие следующим критериям: одноплодная беременность без врожденных пороков развития плода, ремиссия хронических экстрагенитальных инфекционных заболеваний в течение года, подтвержденное отсутствие ИППП, системной аутоиммунной патологии, пороков развития матки, эндокринных расстройств.

В группе А с целью коррекции вагинального дисбиоза применяли оральный пробиотик на основе лактобацилл (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозе  $10^9$  КОЕ) курсом 30 дней. В группе В обеспечивалось двухэтапное лечение: на первом — метронидазол в течение 7 дней (вагинальные суппозитории по 500 мг), на втором — в течение 10 дней местно один из кислотообразующих эубиотиков (биопрепараты лактобактерин, бифидумбактерин в суппозиториях). В группе С была проведена 7-дневная монотерапия метронидазолом. Исследуемые группы были сопоставимыми по всем признакам, характеризующим БВ (выделения, их запах, наличие зуда, данные микроскопии, определения pH), по степени риска инфекционных осложнений, по возрастному составу, количеству курящих до беременности, демографическим факторам, репродуктивному анамнезу, показателям здоровья, что позволило сравнивать результаты лечения между собой.

Наш предшествующий клинический опыт, свидетельствующий о недостаточно стойком клиническом эффекте пробиотиков местного

применения у пациентов акушерско-гинекологического профиля, позволил сделать выбор в пользу пероральной формы. Данные о том, что существующие пробиотики для вагинального применения содержат лакто- и бифидобактерии кишечного происхождения, которые не способны эффективно приживаться во влагалище из-за низких адгезивных свойств по отношению к влагалищным эпителиоцитам, послужили причиной перемещения акцента с препаратов местного применения и выбора пероральной лекарственной формы.

Тропность именно к вагинальному эпителию является особенностью препарата «Вагисан» («Ядран», Хорватия) — первого в мире перорального пробиотика с целевым предназначением для восстановления нормальной вагинальной микрофлоры, содержащего комбинацию уникальных штаммов *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* в дозе  $10^9$  КОЕ, выделенных из влагалища и дистальных отделов мочеиспускательного канала здоровых женщин. Целительные свойства этих лактобактерий были открыты канадскими учеными А. Bruce и G. Reid, лауреатами международной премии им. Мечникова. *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* легко колонизируют влагалище после перорального приема, способны подавлять рост и адгезию патогенных микроорганизмов (грамположительных и грамотрицательных), продуцировать вещества, обладающие бактерицидными свойствами, перекись водорода. Желатиновая капсула защищает лактобациллы от воздействия желудочного сока и желчных кислот. В тонкой кишке происходит растворение капсулы и выход лактобацилл в просвет кишки. Совершая пассаж по кишечнику, они сохраняют свою жизнеспособность. После этого, благодаря анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища, лактобактерии легко проникают в вагину, колонизируют ее и дистальные отделы мочеиспускательного канала, вытесняют патогенную микрофлору [9]. Один из возможных механизмов, обеспечивающих при БВ терапевтическую эффективность, превышающую таковую некоторых антибактериальных препаратов, согласно экспериментальным исследованиям, заключается в том, что по величине зон задержки роста патогенных микроорганизмов *Bacillus anthracoides*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* «Вагисан» превосходит такие средства, как «Метрогил-вагинальный гель» и «Гравагин-вагинальные суппозитории» [2].

После установления беременным диагноза БВ по критериям Е.Ф. Кира [1], с уточнением степени выраженности по шкале Nugent на ос-

новании балльной оценки содержания и морфотипов лактобактерий, гарднерелл/бактероидов, применен дополнительный комплекс обследования. Он состоял из кольпоцитологии, микроскопического исследования биологического материала из бокового и заднего сводов влагалища, канала шейки матки, мочеиспускательного канала; бактериологического исследования (для идентификации гонококков, трихомонад, условно-патогенных, патогенных и непатогенных микроорганизмов), поиска хламидий и микоплазм (в иммуноферментном анализе и полимеразной цепной реакции). Первым визитом считали включение в настоящее исследование, второй намечали через 2 нед от начала лечения, третий — через 1 мес после окончания, четвертый — через 3 мес после завершения терапии. Для оценки количества и характера выделений, дискомфорта, удобства/неудобства лечения, переносимости, побочных явлений при каждом визите проводили анкетирование.

Для выяснения влияния проводимой терапии в отношении локальных иммуномодулирующих механизмов в процессе терапии БВ в цервикальной слизи определяли цитокины: интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), являющийся мощным стимулятором макрофагов и индуктором провоспалительных цитокинов, интерлейкин-4 (ИЛ-4), представляющий собой противовоспалительный цитокин, интерлейкин-8 (ИЛ-8), функция которого заключается в активации и транспорте нейтрофильных гранулоцитов к очагу воспаления. Цитокины определяли с помощью иммуноферментного анализа и наборов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

При оценке терапевтического эффекта использовали следующие критерии: хороший результат (исчезновение субъективной симптоматики, выделений из влагалища с неприятным запахом, отсутствие лабораторных признаков БВ); удовлетворительный результат (незначительное ослабление субъективной симптоматики, наличие в мазках отдельных представителей анаэробной флоры, появление побочных реакций); отсутствие результата или ухудшение.

Профилактический аспект терапии в отношении акушерских и перинатальных инфекционных осложнений изучали с учетом положений клинического протокола «Перинатальные инфекции» о проявлениях и последствиях внутриутробных и внутриматочных инфекций. Состояние фетоплацентарного комплекса определяли с помощью УЗИ, доплерометрии, кардиотокографии. После рождения состояние новорожденного оценивали по шкале Апгар, определяли антропометрические показатели, проводили ви-

зуальную оценку и взвешивание последа. Изучали особенности периода ранней неонатальной адаптации, оценивая выраженность транзиторных состояний, случаи внутриутробных инфекций, к которым относятся заболевания, выявленные в первые трое суток жизни.

Течение послеродового периода оценивали с учетом инволюции матки, которую контролировали УЗИ на 3-и сутки. Инфекционные осложнения для матери в послеродовой период прослеживали на протяжении 42 дней послеродового периода.

## Результаты и обсуждение

Позитивными в отношении БВ были 23,5 % от количества женщин общего потока, из них у большинства имело место бессимптомное течение. До настоящей беременности отмечали патологические выделения 11,2 % обследованных женщин, в том числе 8 % получали различные виды лечения с нестойким клиническим результатом. Выявление БВ почти у каждой пятой беременной в I триместре согласуется с представлениями о значительной распространенности вагинального дисбиоза в I триместре неосложненной бессимптомной беременности.

Выяснено, что повышенный риск развития внутриутробной инфекции (ВУИ) сформировался у 64,2 % беременных в связи с патологией полости рта (кариес, пульпит, периодонтит в 55 % наблюдений), бессимптомной бактериурией (в 18,3 %), респираторными вирусными инфекциями (в 16,7 %), гипертермией, кожными высыпаниями, лимфаденитом (единичные наблюдения).

Из БВ-позитивных женщин оценку по шкале Nugent 7–8 баллов имели 33,8 % (соответствует обнаружению единичных лактобактерий на фоне 10–30 гарднерелл/бактероидов), 9–10 баллов – 64,2 % (отсутствие лактобактерий при > 30 гарднерелл/бактероидов). Микробиологическое исследование, проведенное до начала терапии по поводу БВ, позволило выявить преобладание гарднерелл над анаэробной флорой (75 и 40 % соответственно). Фузобактерии, дифтероиды, бактериоиды встречались реже (соответственно в 23,3, 17,5, 18,3 %). Ключевые клетки обнаружены в 96 % препаратов.

При кольпоцитологии у 36,6 % БВ-позитивных женщин констатировано наличие базальных и парабазальных клеток, что отражает выраженные гормонально-метаболические нарушения. Не исключено, что данный факт не только демонстрирует распространенность эндокринно-обменных расстройств в репродуктивной когорте женщин, но также отражает причинно-следственные связи между этими явлениями с БВ. Оба фактора, как

известно, предрасполагают к снижению общей и местной иммунной защиты, что способствует реализации риска развития активного инфекционного процесса в органах репродуктивной системы, фетоплацентарном комплексе.

Уровни цитокинов в цервикальной слизи при исходном обследовании характеризовались значительным диапазоном колебаний индивидуальных данных, средние значения их показателей составили: ИФ- $\gamma$  – (4,1  $\pm$  1,5) пг/мл; ИЛ-8 – (2779  $\pm$  129) пг/мл; ИЛ-4 – (108  $\pm$  29,2) пг/мл.

Оценивая фактор приемлемости лекарственной формы препарата для коррекции БВ при беременности (по данным анкетирования), следует отметить, что все женщины группы А осознанно отдали предпочтение пероральному применению пробиотика перед местным. Они указали, что в силу различных причин считают прием таблеток более удобным и безопасным, а опасения и нежелание местной терапии проявили 10 % женщин.

Ко второму визиту все пациентки групп В и С завершили курс местного лечения БВ, а женщины из группы А прошли половину назначенной терапии. Выделения из половых путей исчезли у 70 % женщин группы А, у 75 % группы В и у 62,5 % – С. При бактериоскопии мазков в группе А у 87,5 % условно-патогенной анаэробной микрофлоры не выявлено. Исключение составили 5 женщин, у которых развились симптомы угрожающего аборта, однако и в этих случаях в мазках появились мелкие палочки и грамположительные кокки. Ни в одном наблюдении не отмечено развития вагинального кандидоза. Изменение рН влагалищной среды у всех достигло уровня 4,5–4,7.

В группе В 12,5 % женщин отметили побочные эффекты метронидазола. В 7,5 % развился кандидозный вульвовагинит. Окисление влагалищной среды наступило в 92,5 %. Положительная динамика влагалищных мазков проявилась у всех женщин исчезновением ключевых клеток, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы сохранились у 15 %.

В группе С осложнениями лечения были кандидозный вульвовагинит в 10 %, диспепсические побочные эффекты в 7,5 %. Изменение рН в кислую сторону произошло в 77,5 %. Микробный пейзаж изменился до нормы у 70 %.

В группе А достигнут в 100 % хороший клинический результат лечения БВ, в группе В хороший результат констатирован в 80 % наблюдений, в 12,5 % – удовлетворительный, в 7,5 % – отрицательный (связанный с развитием клинически выраженного кандидозного вульвовагинита). В группе С хороший результат отмечен в

75,5 % наблюдений, удовлетворительный — в 14,5 %, отрицательный — в 10 %

Анализ динамики индивидуальных данных содержания цитокинов позволил выявить следующие тенденции: при исходном содержании ИФ- $\gamma$  — более 50 пг/мл (каждое второе наблюдение) в каждой группе на фоне терапии произошло снижение данного показателя, что отражает ослабление провоспалительного потенциала. Стойким был эффект только группе А: при третьем и четвертом исследовании определяли в следовых количествах или отсутствовал. Низкие показатели в группах В и С (менее 10 пг/мл) не претерпели изменений.

Изменений содержания ИЛ-8 в цервикальной слизи нами не отмечено, поскольку во всех группах встречались разнонаправленные изменения по сравнению с исходными данными, а разброс данных был весьма существенным.

Наиболее значимыми были изменения ИЛ-4. Стабилизация на «нулевых» значениях (во 2, 3, 4-м исследованиях по сравнению с 1-м произошла в группе А у 37,5 %, концентрация снизилась в 62,5 % (меньше 50 пг/мл), тогда как в группе В — в 25 %, причем позднее, только при 3-м и 4-м визите. В группе С эта противовоспалительная субстанция, синтезируемая Th2, у 70 % практически не изменилась, а у 30 % повысилась (более 100 пг/мл). Подобная динамика свидетельствует о том, что применение орального пробиотика в виде монотерапии обеспечивает стойкое снижение противовоспалительного потенциала, регулирующего местные иммунные механизмы. В то же время местная монотерапия метронидазолом практически не привела к позитивной динамике, а в каждом третьем наблюдении сопровождалась активизацией противовоспалительных механизмов. Промежуточный вариант — в более поздние сроки и реже отмечаемый эффект снижения противовоспалительного потенциала — обеспечила двухэтапная схема лечения БВ, что подтверждает роль в этом процессе не супрессивного этапа терапии, а именно восстановительного. Тот факт, что в группе А ни в одном наблюдении в динамике не отмечено значимой активизации противовоспалительных механизмов, позволяет предположить достижение иммунологического равновесия на локальном уровне. В пользу данного предположения свидетельствует то, что в группе А в динамике наблюдалось постепенное уменьшение количества парабазальных и базальных клеток в тех наблюдениях, в которых они обнаруживались раньше. В группе С в 12,5 % такие клетки, наоборот, появились, отражая негативную динамику метаболических процессов.

В группе А осложнения беременности во II и III триместре развились в 15 %: анемия (2 наблюдения), бессимптомная бактериурия (2), преэклампсия легкой степени (2). В группе В бессимптомная бактериурия и анемия были в 2 раза чаще (по 4 случая), в 2 потребовалось лечение по поводу угрозы позднего аборта, в 2 — угрозы ПР. В результате общее количество осложнений (30 %) оказалось вдвое большим. Наибольший удельный вес осложнений беременности в группе С (47,5 %) сформировался за счет угрозы прерывания (6 наблюдений), преэклампсии (5), анемии (4), бессимптомной бактериурии (4). Сравнительная оценка этих данных в сопоставлении с различной динамикой цитокинов в группах, с учетом представлений о патогенетической роли иммунных механизмов в развитии указанных осложнений беременности, позволяет отметить, что монотерапия метронидазолом, устраняя БВ-ассоциированные микроорганизмы, по-видимому, не способствует адаптации организма к беременности и, возможно, в известной мере даже нарушает ее, поскольку препарат обладает побочными эффектами со стороны печени, ЦНС. В то же время монотерапия БВ оральным пробиотиком соответствует наименьшему количеству осложнений, вероятно, благодаря прежде всего позитивному иммуномодулирующему эффекту [5, 9, 10].

Такие осложнения родов, как преждевременное излитие вод, их мекониальное окрашивание, аномалии родовой деятельности, задержка частей последа, травмы мягких родовых путей, в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой.

Темпы инволюции матки в течение послеродового периода по группам не различались. Инфекционные акушерские осложнения отмечены в единичных наблюдениях в группах В и С (хориоамнионит в сочетании с преждевременным разрывом плодных оболочек по 1 случаю, раневая инфекция промежности у 1 женщины группы С).

С признаками врожденных инфекционных заболеваний родились в группе А 2 детей (5 %, кожные проявления и врожденная пневмония), в группе В — 3 (7,5 %, конъюнктивит, везикулопустулез, врожденная пневмония), в группе С — 6 (15 %, в том числе 3 случая пневмонии, 3 везикулопустулеза). Осложнения неонатального периода различной степени выраженности неврологическими нарушениями, вегетовисцеральной дисфункцией, которые, как известно, имеют причинную связь с инфекционным фактором, проявлениями интоксикации, встречались только в группе С у 15 % новорожденных.

Для выяснения степени влияния проводимой терапии БВ на частоту осложнений гестационно-

го процесса, которые имеют причинную связь с инфекцией и нарушениями адаптации к беременности, проведен корреляционный анализ. Установлено, что как двухэтапная схема, так и монотерапия оральным пробиотиком проявляют достоверную связь со снижением общей частоты осложнений гестационного процесса в сравнении с монотерапией метронидазолом ( $\chi^2_{A-C} = 33,3$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2_{B-C} = 16,53$ ;  $p < 0,001$ ). При сравнении между группами А и В достоверного преимущества монотерапии пробиотиком не выявлено, можно говорить лишь о тенденции ( $\chi^2_{A-B} = 3,3$ ;  $p = 0,07$ ). Сравнение связи состава терапии БВ с акушерскими осложнениями, опосредованными инфекционным фактором, свидетельствует о наибольшем инфекционном риске при монотерапии метронидазолом ( $\chi^2_{A-C} = 22,1$ ;  $p < 0,01$ ;  $\chi^2_{B-C} = 9,01$ ;  $p = 0,003$ ), об отсутствии достоверной разницы между монотерапией оральным пробиотиком и по двухэтапной схеме ( $\chi^2_{A-B} = 2,69$ ;  $p = 0,1$ ). Подобный характер связи терапии БВ выявлен в отношении перинатальных инфекций ( $\chi^2_{A-C} = 7,01$ ;  $p = 0,008$ ;  $\chi^2_{B-C} = 5,25$ ;  $p = 0,02$ ).

## Выводы

1. Клинико-лабораторная эффективность терапии БВ оральным пробиотиком на основе лакто-

бацилл (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозе  $10^9$  КОЕ) в отношении профилактики акушерских и перинатальных инфекций сопоставима с двухэтапной схемой лечения и превосходит монотерапию метронидазолом для местного применения.

2. Препарат пробиотик лактобацилл в форме капсул для перорального применения выгодно отличается уменьшением бюджета лечения, отсутствием побочных действий, обладает высокими показателями безопасности, переносимости, приемлемости.

3. Нормализация вагинального микроценоза, усиление его лактобациллярной составляющей под влиянием орального пробиотика на основе лактобацилл сопровождается позитивным иммуномодулирующим, метаболическим эффектом на локальном уровне, что, вероятно, является залогом преодоления риска развития ассоциированных с БВ видов инфекционной патологии гестационного периода.

4. Наш положительный опыт применения орального пробиотика на основе лактобацилл в виде монотерапии БВ позволяет рекомендовать его как альтернативную стратегию профилактики инфекционных осложнений в акушерской клинике.

## Список литературы

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.— СПб: ООО «Нева-Люкс», 2001.— 364 с.
2. Малецкий Н.Н. Обоснование состава, технологии и исследования вагинальных лекарственных форм с полигексаметиленгуанидина фосфатом: Дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.01— НМАПО им. П.Л. Шупика.— К., 2010.— 185 с.
3. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с atropobium vaginae: современные принципы диагностики и терапии // Акушерство и гинекология.— 2012.— № 3.— С. 88—92.
4. Cammack A., Buss C., Entringer S. et al. The association between early life adversity and bacterial vaginosis during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2011.— Vol. 204.— P. 431.
5. Gomez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H. et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2010.— Vol. 202, issue 4.— P. 386.e1—6.
6. Lamont R., Nhan-Chang Ch., Sobel J. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2011.— Vol. 205, issue 3.— P. 177—190.
7. Mancuso M.S., Figueroa D., Szychowski J. et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2011.— Vol. 204, issue 342.— P. E1—5.
8. Mercer D.M., Crouse D.T., Goldenberg R.L. et al. The antibiotic treatment of PROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2012.— Vol. 206.— P. 145.e1—9.
9. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M. et al. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38 (suppl. 6). — P. 107—110.
10. Trabert B., Misra D. Risk factors for bacterial vaginosis during pregnancy among African American women // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2007.— Vol. 197.— P. 477.
11. Ya W., Reifer Ch., Miller L. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2010.— Vol. 203.— P. 120.
12. Yeganegi M., Watson C., Martins A. et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GR-1 supernatant and fetal sex on lipopolysaccharide-induced cytokine and prostaglandin-regulating enzymes in human placental trophoblast cells; implications for treatment of bacterial vaginosis and prevention of preterm labor // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2009.— Vol. 200.— P. 532.
13. Waters Th., Denney J., Mathew L. et al. Longitudinal trajectory of bacterial vaginosis during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2008.— Vol. 199.— P. 431.

Л.Г. Назаренко<sup>1,2</sup>, Н.П. Соловійова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6», Харків

## Застосування орального пробіотика як альтернативна клінічна стратегія профілактики акушерських і перинатальних інфекцій

Мета — порівняльне дослідження практичних можливостей профілактики акушерських і перинатальних інфекцій у жінок з бактеріальним вагінозом шляхом використання орального пробіотика лактобацил (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* та *Lactobacillus reuteri RC-14* у дозуванні 10<sup>9</sup> КОЕ) і традиційних схем (місцева двохетапна терапія і монотерапія метронідазолом). На підставі порівняння клініко-лабораторних даних, виходів вагітності для жінки та новонародженого доведено, що оральний пробіотик має вважатися за альтернативну стратегію профілактики інфекцій в акушерській клініці.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, пробіотик, інфекція, вагітність.

L.G. Nazarenko<sup>1,2</sup>, N.P. Solovyova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Health Care Institution «City Clinical Maternity Home N 6», Kharkiv

## The use of oral probiotic as an alternative clinical strategy for the prevention of obstetrical and perinatal infections

Purpose — a comparative study of the practical possibilities of oral probiotic lactobacilli (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14* in doze of 10<sup>9</sup> KFE) and traditional schemes (two-stage local therapy and monotherapy with metronidazole) for preventing obstetrical and perinatal infections in women with bacterial vaginosis. The comparison of clinical and laboratory data outputs for pregnant women and newborns demonstrate that oral probiotics should be considered an alternative strategy for the prevention of infections in the obstetric clinic.

**Key words:** bacterial vaginosis, probiotic, infection, pregnancy. □

### Дані про авторів:

**Назаренко Лариса Григорівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри генетики і медицини плоду Харківської медичної академії післядипломної освіти, гол. лікар КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6»

61075, м. Харків, вул. Луї Пастера, 2. Тел. (0577) 93-41-87. E-mail: Kh\_6\_pologovy@ukr.net

**Соловійова Наталія Павлівна**, лікар акушер-гінеколог вищої категорії, заст. гол. лікаря з лікарської роботи КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6»

Н.С. Сирмайс<sup>1,2</sup>, М.В. Устинов<sup>1,3</sup>, Л.Ф. Киселева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, филиал «Пресненский», Россия

<sup>3</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, филиал «Зеленоград», Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер», Россия

## Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа\*

### Ключевые слова

Торпидно протекающие формы розацеа, метронидазол, доксициклин, изотретиноин.

Розацеа (Rosacea) — распространенный хронический воспалительный дерматоз, поражающий преимущественно кожу лица в виде эритемы, папуло-пустулезных элементов, телеангиэктазий, с экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами (наиболее известные из них — нарушения кровоснабжения и нервной системы, повышение активности клещей рода *Demodex* и бактериальной флоры, нарушение функций пищеварительного тракта), гормональными и эндокринными нарушениями, инсоляцией и др. [23, 25, 27]. Заболеваемость розацеа, по разным данным [1], составляет 3–10 % всех дерматозов и занимает седьмое место по частоте в кожной патологии. Розацеа подвержено 10–20 % людей в возрасте от 30 до 60 лет преимущественно со светлой кожей кельтского происхождения. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет [2, 24, 31].

Многие отечественные и зарубежные авторы отмечают, что у женщин розацеа наблюдается в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Однако существует мнение, согласно которому мужчины менее требовательны к себе и реже обращаются за лечением. В настоящее время мужчины стали чаще обращаться за медицинской помощью и на их долю приходится 1/3 всех обращений по поводу данного заболевания. Возможно, это связано с тем, что

розацеа у мужчин протекает более реактивно и приводит к запуску пролиферативных процессов с гиперплазией сальных желез и формированием фим (ринофима, отофима, гнатофима, блефарофима и др.), в то время как у женщин такие проявления являются казуистикой [3, 4, 32].

Этиология и патогенез розацеа до конца не изучены и являются дискуссионными вопросами [5–7, 33, 34]. В ряде работ по розацеа описаны разные факторы, способные как вызывать, так и поддерживать хроническое течение заболевания. К ним относят ангионевроз [8, 9], нарушение функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [10–14, 35], эндокринной [15] и нервной системы [16], множественные экзогенные факторы, такие как солнечное излучение, температура воздуха [9, 36], изменение иммунного статуса [37, 39]. Многие работы, начиная с 80-х годов XX века, посвящены клещам рода *Demodex*. В них обсуждается причастность клещей *Demodex* к возникновению и хронизации кожного процесса, в том числе и розацеа. Эти клещи являются сапрофитами на коже здоровых людей, но при наличии кожных заболеваний *Demodex spp.* активно размножаются, разрушая эпителий фолликула и попадая в дерму, вызывая воспаление. Таким образом, наличие в коже клещей рода *Demodex* может усугубить течение розацеа [21, 22, 38].

Важную роль играет также конституциональная предрасположенность к развитию розацеа

\*Клиническая дерматология и венерология.— 2012.— № 3.— С. 78–82.

[17]. Так, по наблюдениям А. Rebora [18], наследственная предрасположенность отмечается у 1/3 больных.

Для правильной постановки диагноза розацеа необходимо наличие не менее двух основных признаков и двух второстепенных [20]. Основными признаками розацеа являются транзиторная эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии, второстепенными — чувство жжения и болезненность, локализация в центральной части лица, отек, поражение кожи век и конъюнктивы, формирование фим.

Лечение розацеа не всегда приводит к стойким и хорошим результатам, что вызывает недовольство как у пациентов, так и у врачей. Именно поэтому терапия должна быть комплексной, с учетом вероятных этиологических факторов, клинической формы и клинических проявлений заболевания, длительности и тяжести течения, переносимости тех или иных препаратов, сопутствующих соматических заболеваний, а также психоэмоциональных особенностей пациентов и их возможностей по уходу за кожей, как во время лечения, так и с профилактическими целями в межрецидивные периоды.

На современном этапе развития медицины существует множество лекарственных средств и методов терапии данного акнеформного дерматоза. Однако эффективность способа лечения может находиться в обратной зависимости от длительности и степени выраженности клинических проявлений заболевания [19, 28–30], а побочные явления препаратов, дающих максимальный благоприятный эффект, ограничивают возможности их применения.

Одной из трудностей в лечении розацеа является то, что применяемые для этого классические препараты не всегда приводят к желаемому эффекту, а нерациональная и недостаточная терапия — к хронизации заболевания, что вызывает психосоциальную дезадаптацию больных, усугубляя клинические проявления розацеа.

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности (возможности применения) изотретиноина на базе технологии Lidose («Акнекутан»\*\*, Jadran) в терапии розацеа.

## Материалы и методы

Нами были обследованы 155 пациентов (94 женщины, 61 мужчина) в возрасте от 25 до 63 лет с папуло-пустулезной стадией розацеа. Длительность заболевания составила от 1,5 до

14 лет. У большинства больных (96 человек, 61,9 %) давность заболевания составила 6–9 лет. Неоднократное лечение с назначением полноценных комплексных схем лечения, включая краткосрочные курсы антибиотиков или антибактериальных, сосудистых препаратов, антигистаминных, десенсибилизирующих средств и витаминов, не сопровождалось существенной динамикой.

При первичном приеме все пациенты заполняли индивидуальные опросники. Проводились беседа для определения возможных триггерных факторов, соскоб с кожи лица для идентификации клеща *Demodex spp.*, общий и биохимический анализы крови в динамике (определение общего билирубина и его фракций, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспаратамино-трансферазы, холестерина, щелочной фосфатазы, креатинина, глюкозы), консультации смежных специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, офтальмолог). Помимо традиционного клинического обследования, до лечения, а также в конце каждой 4-й недели терапии проводили оценку дерматологического статуса с использованием Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) [26], которая включала выраженность эритемы, количество папул и пустул, телеангиэктазии, сухость кожи, жжение и покалывание, отек лица, а также выраженность симптомов офтальморозацеа. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствие симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. Все пациенты по степени тяжести заболевания (средняя и тяжелая) были разделены на две группы. Максимальное количество баллов, указывающее на тяжелое течение розацеа, составляет 21, минимальное — 0. Пациенты со средней степенью тяжести заболевания по ШДОР в среднем имели 13 баллов, при тяжелой степени — 18 баллов.

Для оценки влияния кожного заболевания на качество жизни использовали «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), состоящий из 6 основных параметров: симптомы и самочувствие (1, 2), ежедневная активность (3, 4), досуг (5, 6), работа и учеба (7), личные отношения (8, 9), лечение (10). Максимальная сумма показателей составляла 30 баллов (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов). Результаты исследования свидетельствовали о том, что средняя тяжесть поражения на момент первичного осмотра у женщин с розацеа составляла в среднем 15 баллов, у мужчин — 17 баллов. В группах с тяжелой и средней степенью тяжести различия не были существенными.

\*\*В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.». Торговое наименование «Акнекутана» в Украине — «Акнетин».

Таблиця 1. Схеми лікування пацієнтів з розацеа

Показатель	1-я група		2-я група		3-я група					
	Метронидазол + БНТ		Доксициклин + БНТ		Изотретиноин + БНТ					
					3А		3Б		3В	
				16 мг/сут	8 мг/сут	16 мг 1 раз в 2 сут				
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Количество пациентов (всего: мужчин — 61, женщин — 94)	20	34	19	30	8	10	7	10	7	10
Срок лечения	16 нед				20 нед					

Примечание. Здесь и в табл. 2: 3А, 3Б, 3В — подгруппы 3-й группы (по дозировке изотретиноина). БНТ — базовая наружная терапия.

Помимо этого в исследовании применяли шкалу госпитальной тревоги и депрессии (HADS) и шкалу депрессии Гамильтона (HDRS-21) до лечения, а также в конце 4-й и 8-й недели терапии.

Клинический эффект лечения оценивали по принятым в дерматовенерологии критериям (клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, клиническое улучшение, без эффекта).

Все пациенты были разделены на три основные группы. Пациенты 1-й группы (54 человека: 20 мужчин, 34 женщины) получали системный метронидазол («Трихопол») по 500 мг 2 раза в сут в течение 6 нед, затем — по 250 мг 3 раза в сут в течение 5 нед, далее — по 250 мг 2 раза в сут на протяжении 5 нед. Больным 2-й группы (49 человек: 19 мужчин, 30 женщин) назначали доксициклин («Юнидокс Солютаб») по 100 мг 2 раза в сут в течение 14 дней, затем — по 100 мг 1 раз в сут на протяжении 14 нед. Пациенты 3-й группы (52 человека: 22 мужчин, 30 женщин), получавшие изотретиноин («Акнекутан»), были разделены на 3 подгруппы. В 1-й подгруппе (3А; 18 человек) 12 нед суточная доза составляла 16 мг, в последующие 4 нед суточная доза снижалась в 2 раза. Во 2-й подгруппе (3Б; 17 человек) пациенты получали по 8 мг/сут изотретиноина, в 3-й (3В; 17 человек) — получали по 16 мг через сут. Длительность приема изотретиноина в подгруппах 3Б и 3В составила 20 нед (табл. 1). Дозировка препаратов независимо от групп терапии на протяжении исследования не снижалась в связи с нивелированием всех возникающих побочных действий наружными средствами и достаточно хорошей переносимостью препаратов.

Дополнительно пациентам всех групп назначали афобазол (по 10 мг 3 раза в сут в течение 42 дней), что позволяло снизить влияние нервной системы на поддержание и рецидивы розацеа.

Для умывания применялись специальные средства — «Сетафил», «Физиогель» или мицеллярный

раствор «Сенсибио Н<sub>2</sub>О» для очищения кожи, для лечения — 1 % крем метронидазола («Розамет») и гель «Демотен», а в качестве поддерживающей лечебной косметики — «Сенсибио AR», «Розельян», «Розалиак», в летнее время — средства с SPF 50+. При развитии конъюнктивита назначались глазные капли «Искусственная слеза» или альбуцид и блефарошампунь для гигиены и «Блефарогель» 1, 2 — для массажа и обработки век.

Основными жалобами у всех пациентов были высыпания и сопровождающие их субъективные симптомы, такие как зуд или жжение, чувство стягивания кожи, ощущение жара (приливами или на постоянной основе). В то же время у 14,6 % пациентов субъективные ощущения отсутствовали.

В соскобах, в том числе и с элементов, у 104 (67,1 %) пациентов были обнаружены *Demodex spp.* (более 10 в препарате). При этом у всех 35 (22,6 %) пациентов, применявших ранее кортикостероидные препараты, были обнаружены *Demodex spp.* (более 20 особей на 1 см<sup>2</sup>). У остальных 16 (11,3 %) пациентов содержание клещей было в пределах установленной нормы — до 5–7 на 1см<sup>2</sup>. У 88 (56,77 %) больных клещи рода *Demodex* обнаружены в ресницах, при этом у данных пациентов наблюдались разные признаки блефароконъюнктивита. У остальных больных конъюнктивита на протяжении всего периода наблюдений была интактной.

Выявлены следующие сопутствующие заболевания: хронический гастрит (4 случая), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (1), хронический панкреатит (2), хронический холецистит (2), хронический пиелонефрит (1), хронический гайморит (3), хронический бронхит (1), гипертоническая болезнь I–II степени (5), ишемическая болезнь сердца (3), сахарный диабет (2), эпилепсия (2), венозная болезнь нижних конечностей (8), в 7 случаях — другая патология. У 88 (56,77 %) больных были выявлены те или иные глазные коморбидности розацеа.

Таблиця 2. Динаміка кількості вірослих кліщів, нимф, личинок і яєц на фоні лічення

Срок наблюдения	1-я группа		2-я группа		3-я группа					
	Метронидазол + БНТ		Доксициклин + БНТ		Изотретиноин + БНТ					
					3А		3Б		3В	
	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	16 мг/сут		8 мг/сут		16 мг 1 раз в 2 сут	
	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ
До лічення	14,22 ± 4,13	11,37 ± 2,31	14,92 ± 4,03	11,82 ± 2,29	14,73 ± 4,66 и 11,06 ± 2,13					
4 нед	6,71 ± 3,74	5,22 ± 1,89	7,5 ± 2,97	6,32 ± 2,23	7,1 ± 3,21	5,64 ± 2,04	7,94 ± 3,73	и 6,43 ± 3,21		
12 нед	0,67 ± 0,31	0,13 ± 0,07	1,12 ± 0,39	0,38 ± 0,11	0,54 ± 0,21	0,11 ± 0,09	0,73 ± 0,22	и 0,37 ± 0,09		
16 нед	1,36 ± 0,92	1,03 ± 0,12	2,71 ± 1,01	1,94 ± 0,12	0,27 ± 0,09	0,07 ± 0,02	0,33 ± 0,12	и 0,21 ± 0,08		
<i>Завершение системной терапии</i>										
20 нед	3,77 ± 1,21	1,34 ± 0,74	4,18 ± 1,84	2,11 ± 0,92	2,63 ± 1,03	0,38 ± 0,06	0,17 ± 0,09	и 0,21 ± 0,08		
<i>Завершение системной терапии</i>										
24 нед	4,67 ± 1,33	2,52 ± 1,07	5,02 ± 1,76	3,05 ± 1,21	3,12 ± 1,11	0,87 ± 0,09	2,02 ± 0,09	и 0,91 ± 0,07		

Примечание. ВН — взрослые особи и нимфы, ЯЛ — яйца и личинки. Здесь и в табл. 3 и 4: достоверность различий для парных сравнений  $p < 0,05$ . Показатели по ШДОР на 8-й неделе и после лічення представлены в табл. 3, показатели ДИКЖ — в табл. 4. Выявлено снижение показателей более чем в 3 раза по всем группам наблюдения, наилучшая динамика на 8-й неделе наблюдалась на фоне приема метронидазола, в то время как по завершении терапии лучший результат отмечен в группе изотретиноина, причем в подгруппе 3А (16 мг/сут). По-видимому, это связано с тем, что изотретиноин начинает действовать несколько позже, чем антибиотики и антибактериальные средства, но демонстрирует более стабильные и стойкие результаты.

## Результаты

Срок наблюдения составил 18 мес, из которых 4–5 мес отводилось на лічення. В 1-й и 2-й группах наблюдался наиболее быстрый эффект. Лучший эффект в 3-й группе (прием изотретиноина) наблюдался в подгруппе 3А обычно через 1 мес терапии, с каждым месяцем становился более выраженным и продолжался после отмены препарата. В подгруппах 3Б и 3В улучшение, как правило, отмечалось к концу 2-го — началу 3-го месяца лічення, стойкий клинический результат — в среднем после 4,5–5 мес терапии. Лучший результат к концу наблюдения отмечен в подгруппе 3А.

Динамика количества взрослых клещей, нимф, личинок и яєц на фоне терапии представлена в табл. 2. Отмечено существенное снижение всех стадий развития клещей рода *Demodex*, при этом эффект наблюдается во всех группах, а наилучшая динамика — на фоне приема системного изотретиноина.

В 1-й группе (прием системного метронидазола) наблюдались следующие нежелательные явления: головная боль и головокружение (1 случай), боли в эпигастрии (2), тошнота (2),

сухость во рту (1). Во 2-й группе (прием доксициклина) имели место боли в эпигастрии (2), тошнота (3), головная боль (1). В 3-й группе (прием изотретиноина) по подгруппам выявлены равнозначные признаки: сухость кожи (5 случаев) и губ (7).

Клиническая ремиссия со значительным улучшением наблюдалась у всех 52 пациентов из группы с системным приемом изотретиноина, в то время как в группах с системным применением метронидазола и доксициклина — у 75,9 и 71,4 % соответственно. В этих двух группах отмечалось незначительное улучшение в 9,3 и 12,3 % случаев, что свидетельствует о меньшей эффективности данных препаратов при лічении торпидных форм папуло-пустулезной розацеа.

Период наблюдения после лічення составил 12 мес. За этот срок рецидива заболевания в группе изотретиноина, полученного на базе технологии Lidose, не наблюдалось, в то время как в группах сравнения — метронидазола и доксициклина — рецидивы были выявлены уже на 3-м месяце наблюдения у 3 (5,6 %) и 4 (8,2 %) пациентов соответственно.

Для профилактики заболевания пациентам было рекомендовано использовать специальные

Таблиця 3. Динаміка показателів ШДОР на фоні лікування

Період наблюдения	Степень тяжести	Метронідазол	Доксициклин	Изотретиноин на базе Lidose («Акнекутан»)		
				16 мг/сут	8 мг/сут	16 мг 1 раз в 2 сут
До лікування	Средняя	11,9 ± 0,9	12,3 ± 1,1	—	12,6 ± 0,9	—
	Тяжелая	17,7 ± 0,6	16,9 ± 0,7	—	17,1 ± 0,8	—
Через 8 нед	Средняя	6,7 ± 0,8	7,1 ± 1,0	6,7 ± 0,7	7,1 ± 0,6	7,2 ± 0,8
	Тяжелая	11,0 ± 0,7	12,3 ± 0,6	11,5 ± 0,5	11,9 ± 0,4	11,8 ± 0,6
После лікування	Средняя	2,7 ± 0,1	3,9 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,2
	Тяжелая	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,4	1,9 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,4

Таблиця 4. Динаміка показателів якості життя на фоні лікування

Група		До лікування	Через 8 нед	После лікування
Метронідазол	Мужчины	19,7 ± 0,6	10,3 ± 0,5	4,6 ± 0,3
	Женщины	17,9 ± 1,0	9,1 ± 0,6	3,9 ± 0,2
Доксициклин	Мужчины	19,9 ± 0,7	10,8 ± 0,5	5,1 ± 0,4
	Женщины	17,1 ± 1,2	9,8 ± 0,8	4,4 ± 0,3
Изотретиноин на базе Lidose («Акнекутан»)	Мужчины, 16 мг/сут	19,7 ± 0,7	10,4 ± 0,6	3,5 ± 0,3
	Мужчины, 8 мг/сут	—	10,6 ± 0,6	3,8 ± 0,2
	Мужчины, 16 мг 1 раз в 2 сут	—	10,7 ± 0,5	3,9 ± 0,3
	Женщины, 16 мг/сут	17,1 ± 1,1	9,3 ± 0,6	2,7 ± 0,2
	Женщины, 8 мг/сут	—	9,7 ± 0,7	3,0 ± 0,3
	Женщины, 16 мг 1 раз в 2 сут	—	9,6 ± 0,8	2,9 ± 0,4

очищающие средства, а также средства ухода, например, крем «Сенсибио AR» или гель «Демотен».

### Заключение

В результате исследования было установлено, что изотретиноин, полученный на базе технологии Lidose («Акнекутан», Jadran), является эффективным средством для лечения торпидных форм розацеа. Наилучший результат был достигнут в подгруппе 3А, в которой «Акнекутан» назначался по 16 мг ежедневно до достижения клинического выздоровления с последующим переходом на 8 мг/сут еще на 4 нед. У пациентов, использовавших эту схему терапии, наблюдалась более стойкая положительная динамика клинической картины в ответ на лечение. Показатели ДИКЖ и ШДОР в подгруппе 3А на 8-й неделе были соизмеримы с таковыми в группе метронидазола, в то время как к концу лечения были

достоверно ниже. Применяемый в 1-й месяц анксиолитик небензодиазепинового ряда положительно влиял как на общий эмоциональный фон пациентов, так и на показатели ДИКЖ, особенно в первые недели лечения, пока эффект от изотретиноина был не столь очевиден. Ни в одной из подгрупп с системным приемом изотретиноина в период наблюдения рецидивы заболевания не отмечались, в отличие от групп метронидазола и доксициклина, поэтому в выборе режима дозирования изотретиноина врач может опираться на свои предпочтения, с учетом переносимости этих доз пациентами и исходя из собственного клинического опыта. В ходе данной работы было показано, что изотретиноин на базе технологии Lidose («Акнекутан») является эффективным средством и препаратом выбора для лечения торпидных рецидивирующих форм розацеа, а также приводит к наиболее стойкой и длительной клинической ремиссии.

**Список литературы**

1. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea // *Acta Dermatol. (Stockholm)*.— 1989.— Vol. 69 (5).— P. 419—423, 458—463.
2. Mittikan L.E. Rosacea as an inflammatory disorder: A unifying theory // *Cutis*.— 2004.— Vol. 73 (1).— P. 5—8.
3. Бобров В.М. Розовые угри носа, осложненные демодексом // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 1994.— Vol. 4.— P. 43—44.
4. Aziz N., Khachemoune A. A man with changes on nose // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 57.— P. 551—553.
5. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1987.
6. Середнякова Н.И. Ультраструктура эндотелиоцитов капилляров кожи в норме и при розацеа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1987.
7. Sobyе P. Aetiology and pathogenesis of rosacea // *Acta Derm. Venerol. (Stockholm)*.— 1950.— Vol. 30.— P. 137—140.
8. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 1999.— Vol. 6.— P. 28—30.
9. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea // *Br. J. Dermatol.*— 1955.— Vol. 67.— P. 5—8.
10. Kogan B.G., Stepanenko V.I., Gorgol V.T., Pavlyshin A.V. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodico- ses, perioral dermatitis and acne disease // *Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*— 2003.— Vol. 15 (3).— P. 165.
11. Карлова В.В., Ворушилина И.Е., Чеботарев В.В., Попов С.П. Пилобакт в терапии больных розацеа // *Сиб. журн. дерматол. и венерол.*— 2005.— Vol. 6.— P. 33—34.
12. Адаскевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога) // *Рос. журн. кожн. и вен. бол.*— 2003.— Vol. 1.— P. 52—56.
13. Rebora A., Drago F., Picciotto A. Helicobacter pilori in patients with rosacea // *Am. J. Gastroenterol.*— 1994.— Vol. 89.— P. 1603—1604.
14. Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and Helicobacter pilori betrothed // *Int. J. Dermatol.*— 1995.— Vol. 34 (4).— P. 237—238.
15. Потекаев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия).— М: Бином—СПб: Невский Диалект, 2000.— P. 15—22.
16. Быстрицкая Е.А., Быстрицкая Т.Ф., Чернакова Н.Н. Комплексный подход к лечению розацеа, демодекса и акне у пациенток средней возрастной группы // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2006.— Vol. 4.— P. 29—31.
17. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea:1. Etiology, pathogenesis, and subtype classification // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51 (3).— P. 327—341.
18. Rebora A. The red face: Rosacea // *Clin. Dermatol.*— 1993.— Vol. 11.— P. 225—237.
19. Litt J.Z. Steroid-induced rosacea // *Am. Fam. Physician.*— 1993.— Vol. 1.— P. 67—71.
20. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46 (4).— P. 584—587.
21. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle // *Cutis*.— 2004.— Vol. 74, suppl. 3.— P. 9—12, 32—34.
22. Hu Q., Wang Y., Tong L. Relationship between the Demodex and bacteria infection in human rosacea // *Zhongguo Ji. Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.*— 2004.— Vol. 22 (1).— P. 50—53.
23. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М: Медицинская книга — Н. Новгород: НГМА, 2003.— P. 77—90.
24. Powell F.C. Rosacea // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 793—803.
25. Plevig G., Kligman A.M. Acne and rosacea / 3rd. ed.— Berlin (Germany): Springer-Verlang, 2000.— P. 460.
26. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии.— М.: Медицинская книга, 2004.— P. 164.
27. Baker B. Low-Dose, Pulsed Oral Isotretinoin May Clear Resistant Rosacea // *Skin Allergy News.*— 1999.— Vol. 30 (12).— P. 23.
28. Erdogan F.G., Yurtsever P., Aksoy D., Eskioğlu F. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in Patients With Treatment-Resistant Rosacea // *Arch. Dermatol.*— 1998.— Vol. 134 (7).— P. 884—885.
29. Hoting E., Paul E., Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin // *Int. J. Dermatol.*— 1986.— Vol. 25 (10).— P. 660—663.
30. Hofer T. Continuous «microdose» isotretinoin in adult recalcitrant rosacea // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2004.— Vol. 3 (2).— P. 204—205.
31. Kyriakis K.P., Palamaras I., Terzoudi S. et al. Epidemiologic aspects of rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 53 (5).— P. 918—919.
32. Rebora A. Management of rosacea // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2002.— Vol. 317.— P. 489—496.
33. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea // *Br. J. Dermatol.*— 1968.— Vol. 80.— P. 170—177.
34. Sobyе P. Aetiology and pathogenesis of rosacea // *Acta Derm. Venerol. (Stockholm)*.— 1950.— Vol. 30.— P. 137—140.
35. Szlachik A., Pytko-Polonczyk J., Sliwowski Z., Karczewska Z. The irradication of Helicobacter pylori of stomach and the oral cavity in patient with rosacea // *EADV.*— 2002.— Vol. 16.— P. 115.
36. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea II // *Br. J. Dermatol.*— 1955.— Vol. 67 (2).— P. 73—75.
37. Schmidt J.B., Raff M., Spona J. Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea // *Acta Dermatol. Venerol. (Stockholm)*.— 1983.— Vol. 63.— P. 64—66.
38. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle // *Cutis*.— 2004.— Vol. 74, suppl. 3.— P. 9—12, 32—34.
39. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа и демодексом // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 1999.— Vol. 6.— P. 28—30. □

**Дані про авторів:**

**Н.С. Сірмайс**, e-mail: NKrylova@jgi.ru  
**М.В. Устинов**, e-mail: NKrylova@jgi.ru  
**Л.Ф. Кисельова**, e-mail: okvd br@mail.ru

Т.А. Литинская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Оценка эффективности препарата «Энерлив®» в терапии хронически протекающих заболеваний кожи

В статье представлены данные обследования и лечения больных на наиболее распространенные хронические дерматозы (псориаз, микробная экзема). В 90,5 % обследованных пациентов наблюдались сопутствующие заболевания органов пищеварения (функциональная диспепсия, рефлюксная болезнь, патология гепатобилиарной системы, хронический панкреатит).

Был разработан комплексный метод терапии больных хроническими дерматозами с использованием препарата «Энерлив®».

Предложенный метод терапии с учетом сопутствующей патологии органов пищеварения обеспечивает значительное повышение эффективности лечения и снижения частоты рецидивов. Следует отметить, что после лечения устранялись или уменьшались диспептические явления, болевой и астеновегетативный синдромы. Нежелательные реакции или осложнения при назначении комплексной терапии с включением препарата «Энерлив®» больным хроническими дерматозами не отмечались.

### Ключевые слова

Хронические дерматозы, гепатобилиарная система, гепатопротекторы, фосфолипиды, «Энерлив®».

Решение проблемы рациональной терапии хронически протекающих воспалительных заболеваний кожи является актуальной задачей современной дерматологии. Среди разнообразных причин, которые влияют на характер и тяжесть течения этих заболеваний, существенное значение имеет сопутствующая патология органов пищеварения. При этом у больных хроническими дерматозами (ХД) ведущее место в структуре гастроэнтерологической патологии занимают заболевания гепатобилиарной системы [6–8]. Вовлечение ее в патологический процесс у больных ХД является общеизвестным и признанным фактом [2, 9]. Преимущественно это ХД с окончательно неустановленными этиологией и патогенезом, которые характеризуются рецидивирующим течением, длительным сроком заболевания, а также резистентностью к традиционной терапии [14, 15]. Сочетанная патология гепатобилиарной системы и разнообразных заболеваний кожи (псориаз, атопический дерматит, экзема) составляет от 46 до 86 % [12]. При этом в подавляющем большинстве случаев отмечается синдром взаимного отяго-

щения, который значительно снижает эффективность лечения и качество жизни пациентов [6, 8]. Патологию гепатобилиарной системы часто регистрируют у больных псориазом, что объясняется влиянием не только основного заболевания, а и длительной агрессивной медикаментозной терапией, которая часто применяется для лечения тяжелых форм псориаза.

Соответствующие клинические наблюдения стали основанием для многочисленных научных исследований, посвященных изучению функционального состояния гепатобилиарной системы у больных ХД [9, 14]. Согласно результатам этих работ, у подавляющего большинства больных ХД отмечается повышение активности индикаторных печеночных ферментов (АлАТ та АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также изменение уровня холестерина сыворотки крови [6–8]. Доказана связь между степенью нарушения уровня ферментов, липидов, холестерина и тяжестью течения ХД, длительностью периодов ремиссии, рефрактерностью к традиционному лечению [15, 22]. При этом более существенные

биохимические нарушения регистрируются у пациентов с тяжелыми клиническими формами ХД, а также при прогрессировании патологического процесса, присоединении осложнений. У больных псориазом на фоне цитолитического и холестатического синдромов происходит активация процессов колагенообразования, усиленное превращение липоцитов в липофиброциты и, как следствие, фибротизация печени [15], что в свою очередь обуславливает тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение дерматоза.

Таким образом, возникает необходимость оптимизации терапии больных хроническими дерматозами с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы, что позволит повысить эффективность лечения, снизить частоту рецидивов, а также обеспечит нормализацию и профилактику функциональных нарушений печени, уменьшит риск развития побочных реакций при назначении системного лечения.

Цель работы — разработка новых и усовершенствование существующих методов лечения больных хроническими дерматозами с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы, что позволит повысить эффективность лечения, а также снизить частоту рецидивов.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 больных хроническим дерматозом, среди которых вульгарный псориаз диагностирован у 26 (62 %), микробная экзема — у 16 (38 %). Мужчин в исследовании было 20 (48 %), женщин — 22 (52 %) в возрасте от 25 до 65 лет, длительность заболевания колебалась от 2 до 40 лет.

Пациентам проведено клинико-лабораторное обследование (до и после лечения), включающее общеклинические анализы, биохимическое исследование крови, УЗИ, а также консультации гастроэнтеролога, хирурга, стоматолога, невролога и других специалистов смежных специальностей.

### Результаты и обсуждение

У больных вульгарным псориазом, микробной экземой процесс носил распространенный характер, отмечалось прогрессирование заболевания. Больных беспокоил зуд различной степени интенсивности (незначительный — при псориазе, выраженный — при микробной экземе).

На основании данных клинико-лабораторных обследований с привлечением смежных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, стоматологов, неврологов и др.), данных УЗИ у 42 (100 %) больных хроническим дерматозом диагностированы сопутствующие хронические заболевания, причем у 38 (90,5 %) из них выявлена

Таблица 1. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у больных хроническими дерматозами

Нозология	Количество больных
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	16
Диспепсия	9
Хронический холецистит	15
Желчнокаменная болезнь	6
Дискинезия желчных путей	20
Стеатогепатит	22
Хронический панкреатит	8

патология органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, хронический панкреатит, хронический холецистит) (табл. 1).

По результатам УЗИ органов брюшной полости у 22 (52 %) больных выявлены признаки стеатогепатита (увеличение размеров, диффузное усиление эхогенности, скудность сосудистого рисунка печени), у 12 (28 %) — диффузное усиление эхогенности поджелудочной железы. Желчнокаменная болезнь диагностирована у 6 (14 %) пациентов с ХД. При этом больные с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной системы, в частности стеатогепатитом, дискинезией желчных путей, желчнокаменной, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, как правило, жаловались на плохое общее самочувствие, ухудшение аппетита, диспепсические явления, периодическую боль и тяжесть в правом подреберье.

В то же время патологические изменения структуры и функциональные нарушения печени часто протекают без жалоб, могут длительное время иметь бессимптомное течение, когда единственным проявлением заболевания является нарушение некоторых биохимических показателей (билирубин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГПТ, холестерин) [11, 13].

В соответствии с целью и задачами исследования всем пациентам было проведено биохимическое исследование крови, в частности определены количество общего белка и его фракций, уровень общего и прямого билирубина, холестерина, активность индикаторных печеночных ферментов (АлАТ и АсАТ), ГГПТ, ЩФ. Уровни общего белка, его фракций, билирубина существенно не отличались от аналогичных показателей группы контроля. Цитолитический и холестатический

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показателів больних ХД до і після лікування, М ± m

Показатель	Контрольная группа	Больные (основная группа)		Больные (группа сравнения)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АлАТ, ммоль/ч/л	0,27 ± 0,03	0,86 ± 0,11	0,35 ± 0,09*	0,91 ± 0,16	0,87 ± 0,13*
АсАТ, ммоль/ч/л	0,35 ± 0,05	0,98 ± 0,13	0,39 ± 0,19*	0,83 ± 0,21	0,79 ± 0,17*
ЛФ, МО/л	1,45 ± 0,12	3,0 ± 0,15	1,47 ± 0,15*	2,8 ± 0,18	2,7 ± 0,15*
ГГТП, МО/л	21,2 ± 1,77	92,6 ± 4,21	40,5 ± 3,36*	84,9 ± 6,13	80,6 ± 5,93*
Холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,26	7,2 ± 0,43	5,67 ± 0,31*	6,95 ± 0,34	6,65 ± 0,42*

Примечание. \*Разница между показателями пациентов основной группы до и после лечения достоверна (p < 0,05); \*разница между показателями пациентов основной группы и группы сравнения достоверна (p < 0,05).

синдромы виявлені на основанні значительного підвищення активності АлАТ і АсАТ, ГГТП, ЩФ. Також визначали рівень холестерину в сироватці крові больних ХД (табл. 2).

Следует отметить, что у подавляющего большинства больных ХД регистрировалось мультиорганная гастроэнтерологическая патология, когда в патологический процесс вовлекался не один отдельный орган, а и смежные (печень, поджелудочная железа, желудок, двенадцатиперстная кишка). Этот факт обусловлен структурно-функциональными особенностями, общностью нейрогуморальной и эндокринной регуляции органов пищеварения [13].

Феномен полиморбидности обуславливает необходимость разработки новых и усовершенствование существующих подходов к терапии больных ХД. Кроме того, в каждом конкретном случае врачу необходимо решать вопрос не только о методах лечения, позволяющих повысить эффективность лечения, а также о выборе препаратов, которые позволят избежать нежелательных реакций и осложнений во время и после лечения.

Учитывая значительное количество больных ХД с сопутствующей гепатобилиарной патологией и выявленные у них нарушения биохимических показателей, патогенетически обоснованным является включение в комплексное лечение больных ХД препаратов, которые влияют на функцию и структуру гепатоцитов (гепатопротекторов), способствующих устранению метаболических нарушений, холестаза, стимуляцию дезинтоксикационной, белоксинтезирующей, а также пигментной функции печени [3, 5, 11].

К гепатопротекторам относятся разные по происхождению, химической структуре, способам производства и формам выпуска препараты [13, 16, 19]. При этом механизм действия большинства из них, особенно это касается препаратов растительного происхождения и биологически активных добавок, изучался в неконтро-

лируемых исследованиях, в которых эффективность оценивалась на основании не объективных показателей (морфологические изменения, исчезновение вирусемии), а результатов биохимических и субъективных (самочувствие) показателей. Таким образом, с позиции доказательной медицины клиническая эффективность и безопасность этих препаратов не доказана. Кроме того, некоторые из них являются потенциально опасными и способны вызвать нежелательные реакции, включая гепатотоксичность [18, 21].

В связи с этим при выборе гепатопротектора врач должен отдавать предпочтение препаратам, эффективность и безопасность которых доказана с позиции доказательной медицины. К группе препаратов, эффективность и безопасность которых доказана результатами мультицентровых и многочисленных клинических исследований [4, 17], относится препарат «Энерлив®», представленный на фармацевтическом рынке немецкой компанией Berlin-Chemie. Кроме обогащенных фосфолипидов соевых бобов, 76 % которых составляют фосфатидилхолин, «Энерлив®» содержит α-токоферол — мощный антиоксидант и масло сои — источник омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Широкий спектр терапевтических эффектов обусловлен воздействием препарата на воспалительно-дистрофические изменения в печени путем интеграции действующего вещества в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что обеспечивает ее стабилизацию и повышает устойчивость к повреждающим факторам, токсинам, модуляцию иммуноопосредованных процессов, антиоксидантное, антихолестатическое действие, нормализацию процессов апоптоза, синтез и накопление коллагена в паренхиме печени, предупреждает обменные нарушения в соединительной ткани [1, 20]. На фоне приема «Энерлива®» быстрее устраняются так называемый синдром правого подреберья и диспепсические явления. В качестве патогенетического средства

«Энерлив®» применяется при токсических, в том числе медикаментозных, поражениях печени, алкогольных гепатитах; препарат имеет высокий уровень безопасности за счет отсутствия в составе красителей, детергентов и вкусовых добавок. Биодоступность фосфатидилхолина составляет 90 %, он совместим с большинством лекарственных препаратов [5].

Учитывая, что одной из задач исследования было изучение влияния патологии органов пищеварения, в частности гепатобилиарной системы на течение хронических дерматозов, все пациенты перед проведением лечения были распределены на две равноценные клинические группы. По полу, возрасту, клинической картине, длительности дерматоза и наличию сопутствующих заболеваний основная группа и группа сравнения существенно не отличались.

Пациенты основной группы получали комплексное лечение, которое включало традиционную терапию (антигистаминные, дезинтоксикационные препараты, наружные средства), а также препарат «Энерлив®» внутрь по 1–2 капсулы 3 раза в сутки [8].

Больные группы сравнения получали традиционную терапию.

Оценку клинической эффективности лечения больных ХД проводили с помощью общепризнанных критериев (определяли динамику объективных и субъективных признаков заболевания). При этом учитывали не только степень устранения клинических проявлений дерматоза, сроки начала ремиссии, ее продолжительность, частоту рецидивов, а и исчезновение основных диспепсических симптомов и синдромов, в частности диспепсического, болевого и астеновегетативного, нормализацию функциональных нарушений печени и их стабильность в течение диспансерного наблюдения.

В процессе комплексного лечения у больных основной группы быстрее и в большем объеме

регрессировали клинические проявления дерматозов, по сравнению с больными группы сравнения.

При изучении динамики биохимических показателей через 1 мес лечения у больных основной группы снизились, а у большинства нормализовались показатели активности трансаминаз (АлАТ та АсАТ), ГГТП, ЩФ, а также уровень холестерина (см. табл. 2). Согласно результатам УЗИ у этих больных отмечалась тенденция к нормализации размеров и эхогенности печени.

У больных группы сравнения положительная динамика биохимических показателей и данных УЗИ практически не отмечались.

Кроме того, у большинства больных основной группы в процессе и после окончания курса терапии улучшилось общее состояние, нормализовался аппетит, исчезла или уменьшилась интенсивность болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов. Соответствующие изменения у больных группы сравнения не отмечались.

После окончания курса лечения больные ХД находились на диспансерном учете. Рецидивы отмечались у 2 (9,5 %) больных основной группы и у 8 (38,1 %) в группе сравнения.

## Выводы

Таким образом, предложенный комплексный метод лечения ХД с учетом сопутствующей патологии органов пищеварения обеспечивает значительное повышение эффективности лечения и уменьшения частоты рецидивов. Преимуществами этого метода является то, что после лечения устранялись или уменьшались диспепсические явления, болевой и астеновегетативный синдромы.

Нежелательные реакции или осложнения при назначении комплексной терапии с включением препарата «Энерлив®» больным ХД не отмечались.

## Список литературы

1. Гришук Л.А. та співавт. Лікування супутньої патології печінки у хворих на туберкульоз легень з використанням препарату енерлів // Внутрішня медицина.— 2008.— № 5 (11).— С. 69–71.
2. Загрядінова Р.М. и соавт. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции // Вестник дерматологии и венерологии.— 2006.— № 3.— С. 13–15.
3. Колганова К.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике // Здоров'я України.— 2009.— № 18 (223).— С. 53–55.
4. Короткий В.Н. и соавт. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении больных с печеночной недостаточностью, вызванной длительной механической желтухой // Новости мед. и фармации.— 2008.— № 10 (245).— С. 6–7.
5. Козачок М.М. и соавт. Возможно ли защитить печень от лекарственных поражений // Новости мед. и фармации.— 2009.— № 279.— С. 57–60.
6. Косухин А.Б. Связь клинических проявлений и течения псориаза с метаболическими нарушениями, их распространенность, распознавание и коррекция: Автореф. дис. ...д. м. н.— М., 1999.— 27 с.
7. Кубергер М.Б. и др. Сочетанные аллергические кожные гастроинтестинальные поражения у детей // Педиатрия.— 1999.— № 9.— С. 64–67.
8. Курникова Г.Ю. та співавт. Гепатотропные препараты в комплексном лечении больных псориазом // Эксперим. и клин. дерматокосметол.— 2004.— № 3.— С. 33–36.
9. Литинська Т.О. Лікування хворих на хронічні дерматози з

- урахуванням патології гепатобіліарної системи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3 (22).— С. 24–28.
10. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клин. фармакол.— 2005.— № 14 (1).— С. 1–4.
  11. Мясников Г.В., Осьодло Г.В. Холестероз жовчного міхура у військовослужбовців: клініка, діагностика, лікування та військово-лікарська експертиза.— К., 2011.— 39 с.
  12. Осипова Л.С. Роль печени в обеспечении иммунологической реактивности организма и развития аллергических реакций // Здоров'я України.— 2010.— № 1 (230).— С. 1–7.
  13. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб.— К., 1998.— 447 с.
  14. 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.
  15. Пустова Н. О. Процеси колагеноутворення у хворих на псориаз та лікування виявлених змін: Дис. ...к. м. н.: / НМУ ім. О.О. Богомольця.— К., 2005.— 18 с.
  16. 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.
  17. Степанов Ю.М., Филипова А.Ю. Место «Эссенциале форте Н» в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 6 (32).— С. 68–72.
  18. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоров'я України.— 2009.— № 6 (1).— С. 7–10.
  19. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 3 (13).— С. 9–17.
  20. Шостак С.Є. Ефективність Енерліву при дисфункціональних розладах біліарного тракту, поєднаних з іншою патологією органів травлення // Гастроентерологія.— 2008.— № 239.— С. 9–10.
  21. King P., Perry M. Hepatotoxicity of chemotherapy // Oncologist.— 2001.— N 6 (2).— P. 162–176.
  22. Qi Cao et al. DLPC decreases TGF- $\beta$ 1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MARK in hepatic stellate cells // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.— 2002.— N 283.— P. 1051–1061.

Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Оцінка ефективності препарату «Енерлів®» у терапії захворювань шкіри з хронічним перебігом

У статті представлено дані обстеження і лікування хворих на найбільш поширені хронічні дерматози (псоріаз, мікробна екзема). У 90,5 % обстежених пацієнтів спостерігалися супутні захворювання органів травлення (функціональна диспепсія, рефлюксна хвороба, патологія гепатобіліарної системи, хронічний панкреатит).

Був розроблений комплексний метод терапії хворих на хронічні дерматози з використанням препарату «Енерлів®».

Запропонований метод терапії з урахуванням супутньої патології органів травлення забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення частоти рецидивів. Слід зазначити, що після лікування усувалися або зменшувалися диспепсичні явища, больовий та астеновегетативний синдроми. Небажаних реакцій або ускладнень при призначенні комплексної терапії із застосуванням препарату «Енерлів®» хворим на хронічні дерматози не відмічались.

**Ключові слова:** хронічні дерматози, гепатобіліарна система, гепатопротектори, фосфоліпіди, «Енерлів®».

T.A. Lytynskaya

Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Evaluation of «Enerliv®» efficacy in treatment of chronic skin diseases

The article presents data regarding the examination and treatment of patients suffering from the most widespread chronic dermatoses (psoriasis, microbial eczema). It was discovered that 90.5 % of such patients had concomitant pathologies of the digestive organs (functional dyspepsia, gastro-esophageal reflux disease, hepatobiliary pathology, chronic pancreatitis).

Complex method of therapy has been developed with the use of «Enerliv®» medicine. The proposed method of treatment which factors in comorbidity of the digestive system provides a significant increase in the effectiveness of treatment and reduces the frequency of relapses. It should be noted that dyspeptic symptoms, pain and asthenovegetative syndromes were eliminated or decreased after treatment. Adverse reactions or complications during adjuvant therapy with «Enerliv®» were not recorded in patients with chronic dermatoses.

**Key words:** chronic dermatoses, hepatobiliary system, hepatoprotectors, phospholipids, «Enerliv®». □

### Дані про автора:

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

Ю.В. Андрашко<sup>1</sup>, Т.И. Чечерская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ужгородский национальный университет

<sup>2</sup>Медицинский центр «Асклепий», Ужгород

## Оптимальные комбинации аппаратных и медикаментозных методов лечения ладонно-подошвенных форм псориаза

В статье дается определение псориаза, описана эпидемиология, риски, связанные с наличием у пациента данного заболевания. Авторы остановились на классификации псориаза и дали характеристику наиболее распространенным формам.

Одной из распространенных форм псориаза является ладонно-подошвенный.

Целью стала разработка наиболее эффективной комбинации медикаментозных (мазь гидрокортизона 17-бутирата) и аппаратных (фототерапия пb 311 нм) методов лечения ладонно-подошвенной формы псориаза.

Наиболее эффективной методикой терапии ладонно-подошвенного псориаза, по мнению авторов, явилась 6-недельная терапия посредством ежедневного чередования наружной терапии мазью гидрокортизона 17-бутирата и фототерапии пb 311 нм.

### Ключевые слова

Псориаз, фототерапия, топические стероиды, мазь гидрокортизона 17-бутирата.

**П**сориаз — хроническое заболевание кожи, которое также может поражать суставы, ногти. От псориаза страдает около 4 % населения земного шара. Псориаз наблюдается у людей в любом возрасте — с момента рождения и до глубокой старости, 70 % пациентов заболевают в возрасте 15–35 лет. На сегодняшний день псориаз относят к аутоиммунным болезням с генетической предрасположенностью [10].

Псориаз — системный процесс, связанный с повышенным риском развития других серьезных хронических и/или потенциально опасных для жизни состояний, таких как: сердечно-сосудистые заболевания, диабет, инсульт и онкологические заболевания [5]. Общеизвестны факторы, способствующие появлению или ухудшению течения болезни, например, алкоголь, курение, неправильное питание, стрессы, инфекции, некоторые медикаменты (литий, β-адреноблокаторы, антималярийные препараты и др.), солнечные ожоги [6]. Людей с псориазом отличает более высокий уровень депрессии и тревоги. Пациенты с тяжелой и стойкой формой псориаза умирают в среднем на четыре года раньше людей, не страдающих от этого недуга. Почти

10 % опрошенных больных псориазом хотят умереть [7]. Существует ряд вариантов классификаций псориаза. Одной из наиболее современных и оригинальных классификаций, на наш взгляд, является деление всех форм псориаза на пустулезные и непустулезные [3].

#### 1. Непустулезный псориаз:

- обыкновенный, или вульгарный, простой псориаз (хронический стабильный псориаз, бляшечный, каплевидный псориаз);
- псориагическая эритродермия (эритродермический псориаз).

#### 2. Пустулезный псориаз:

- генерализованный пустулезный псориаз (пустулезный псориаз фон Цумбуша);
- пальмоплантарный псориаз (хронический персистирующий пальмоплантарный пустулез, пустулезный псориаз Барбера, пустулезный псориаз конечностей);
- аннулярный пустулезный псориаз, или аннулярный пустулез;
- хронический персистирующий акродерматит (ладонно-подошвенный псориаз, псориаз ладоней и подошв);
- герпетиформное псориагическое импетиго.

Ряд авторов выделяют дополнительные формы или типы псориаза [4]:

1. Лекарственно-индуцированный псориаз.
2. Псориаз сгибательных поверхностей и кожных складок, или инверсный псориаз.
3. Псориаз Напкина.
4. Себорейноподобный (себорейформный) псориаз.

Одной из довольно распространенных и трудно поддаваемых лечению форм является пальмоплантарный псориаз, встречается примерно у 25 % больных. Это заболевание часто является причиной серьезных психологических и физических проблем, поводом для значительного снижения качества жизни [9]. Ладонно-подошвенная форма как правило резистентна к традиционным методам лечения [8]. Также для нее характерны частые рецидивы, что обусловлено особенностью строения кожи ладоней и подошв, постоянным раздражением и травматизацией очагов.

Выделяют три основные клинические формы ладонно-подошвенного псориаза:

1. Типичная папулезно-бляшечная.
2. Так называемая роговая, или псориатические мозоли.
3. Везикуло-пустулезная.

Наиболее часто для лечения ладонно-подошвенного псориаза применяются топические препараты или их комбинации. На современном этапе одним из наиболее эффективных аппаратных методов лечения при этой форме заболевания является фототерапия nb UVB [1, 2].

Цель исследования — разработать наиболее эффективную комбинацию медикаментозных и аппаратных методов лечения ладонно-подошвенной формы псориаза, используя мазь гидрокортизона 17-бутирата и фототерапию nb UVB.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 20 больных ладонно-подошвенным псориазом в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 30–45 лет). Пациенты были распределены в две группы по 10 человек.

Основными показателями степени тяжести дерматоза были:

- гиперемия;
- инфильтрация;
- шелушение;
- зуд.

Результаты оценивали по шкале от 0 до 4 на 1-, 2-, 4-, 6-й неделях лечения.

В первой группе пациентов использована мазь гидрокортизона 17-бутирата в качестве монотерапии — 2 нед, после чего проводилась фототерапия nb 311 нм, 16 процедур (4 нед).



Рис. 1. Динамика уменьшения гиперемии в группах (средние значения)

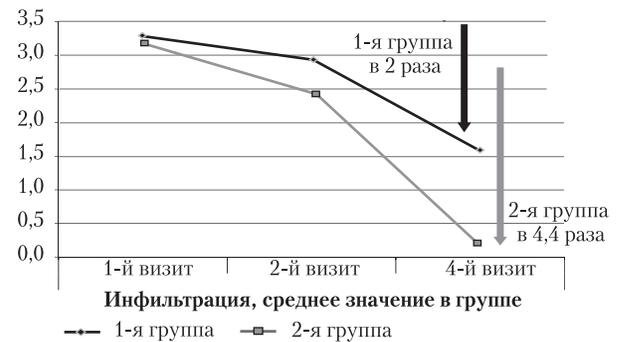


Рис. 2. Динамика уменьшения инфильтрации в группах (средние значения)

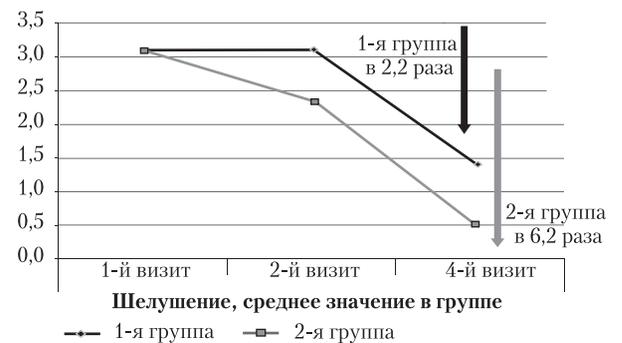


Рис. 3. Динамика уменьшения шелушения в группах (средние значения)



Рис. 4. Динамика уменьшения зуда в группах (средние значения)



Рис. 5. Пациентка второй группы (чередование мази гидрокортизона 17-бутирата и фототерапии), 1-й визит



Рис. 6. Пациентка второй группы (чередование мази гидрокортизона 17-бутирата и фототерапии), 2-й визит

Во второй группе последовательно чередовали (через день) мазь гидрокортизона 17-бутирата и фототерапию пb 311 нм, 16 процедур (6 нед).

### Результаты и обсуждение

В исследовании зарегистрирован гораздо более выраженный и устойчивый результат у пациентов второй группы (рис. 1–4). При чередующейся комбинации топического стероида и фототерапии эффект наступал уже через несколько процедур (рис. 5–7) и полностью отсутствовал синдром отмены топических стероидов.

### Выводы

Необходимым условием эффективного лечения пациентов с ладонно-подошвенным псориазом является комбинация оптимального топического стероида (гидрокортизона 17-бутират) и



Рис. 7. Пациентка второй группы (чередование мази гидрокортизона 17-бутирата и фототерапии), 4-й визит

фототерапии, что является более эффективным, нежели монотерапия одним из этих методов.

### Список литературы

1. Андрашко Ю.В., Литвиненко Б.В. Современные подходы к этапной наружной терапии при псориазе // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 1.— С. 16–19.
2. Андрашко Ю.В., Шаркань І.Й. Оптимізація методу вузькоспектральної УФБ-фототерапії шляхом використання відбивальної спектроскопії шкіри // Дерматол. та венерол.— 2010.— № 3.— С. 64.
3. Freedberg I.M. et al. Дерматология для врачей общей практики / Под ред. Фрицпатрика. 6-е изд.— McGraw-Hill, 2003.
4. James W., Berger T., Elston D. Клиническая дерматология и кожные заболевания. 10-е изд.— 2005.
5. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M. et al. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 58 (6).— P. 1031–1042.
6. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. 2).— P. 30–36.
7. Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study // Arch. Dermatol.— 2010.— Vol. 146 (8).— P. 891–895.
8. Lucka T.C., Pathirana D., Sammain A. et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26 (11).— P. 1331–1344.
9. Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases // J. Am. Acad. Dermatol.— 1999.— Vol. 41 (3 Pt 1).— P. 401–407.
10. [#axzz2jqz08Vcp](http://ehealthmd.com/content/what-causes-psoriasis).

Ю.В. Андрашко<sup>1</sup>, Т.І. Чечерська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ужгородський національний університет

<sup>2</sup> Медичний центр «Асклепій», Ужгород

## Оптимальні комбінації апаратних і медикаментозних методів лікування долонно-підшовних форм псоріазу

У статті подано визначення псоріазу, описано епідеміологію, ризики, пов'язані з наявністю в пацієнта цього захворювання. Автори зупинилися на класифікації псоріазу та дали характеристику найпоширеніших форм.

Однією з поширених форм псоріазу є долонно-підшовний.

Метою стало розроблення найбільш ефективної комбінації медикаментозних (мазь гідрокортизону 17-бутирату) та апаратних (фототерапія nb 311 нм) методів лікування долонно-підшовної форми псоріазу.

Найбільш ефективною методикою терапії долонно-підшовного псоріазу, на думку авторів, є 6-тижнева терапія зі щоденним чергуванням зовнішньої терапії маззю гідрокортизону 17-бутиратом і фототерапії nb 311 нм.

**Ключові слова:** псоріаз, фототерапія, топічні стероїди, мазь гідрокортизону 17-бутирату.

Yu.V. Andrashko<sup>1</sup>, T.I. Checherskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uzhgorod National University

<sup>2</sup> Medical Centre «Asclepius», Uzhgorod

## The optimal combinations of instrumental and pharmacological methods of treatment for palmoplantar psoriasis

The article presents the definition of psoriasis, a description of epidemiology and risks associated with psoriasis. The authors focused their attention on the classification of psoriasis and characterized its most common forms.

Palmoplantar form of psoriasis is one of the most common ones.

The aim of this work was to design the most effective combination of topical (ointment of hydrocortisone 17-butyrate) and instrumental methods (phototherapy nb 311 nm) for palmoplantar psoriasis treatment.

The most effective method of palmoplantar psoriasis treatment, in the authors' opinion, is a 6-week therapy by everyday alteration of topical therapy with ointment of hydrocortisone 17-butyrate and phototherapy nb 311 nm.

**Key words:** psoriasis, phototherapy, topical steroids, ointment of hydrocortisone 17-butyrate. □

### Дані про авторів:

**Андрашко Юрій Володимирович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології та фізизіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету

**Чечерська Тетяна Іванівна**, лікар-дерматовенеролог, медичний центр «Асклепій»

88002, м. Ужгород, вул. Другетів, 97. Тел. (0312) 61-43-01

# За матеріалами зарубіжних наукових видань

## Знайдено ген, що може захистити від ВІЛ

Goujon C., Moncorgé O., Bauby H. et al. Human MX2 is an interferon-induced post-entry inhibitor of HIV-1 infection // Nature.— 2013.— Vol. 24, N 502 (7472).— P. 559—562.

Дослідники кафедри інфекційних хвороб Королівського Коледжу Лондона у Великій Британії (King's College London) доктор Керолайн Гужон (Caroline Goujon) та професор Майк Мелім (Mike Malim) уперше виявили ген, потенційно здатний захистити організм від вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Білок, який кодується геном MX2, ефективно пригнічує здатність вірусу до реплікації, а також вмикає механізм стійкості до ВІЛ, що дає надію на появу в майбутньому нового нетоксичного методу лікування ВІЛ-інфекції.

Під час лабораторних експериментів на двох лініях лейкоцитів, в одній з яких ген MX2 був активований, а в іншій — «вимкнений», дослідники виявили, що в першому випадку відповідний білок, який кодується геном, повністю блокував здатність вірусу, що вже проник у клітину, до реплікації завдяки зв'язуванню з ключовим білком вірусної

оболонки і пригніченню процесу самозбірки вірусних частинок. У тих клітинах, де ген MX2 був не активним, вірус успішно реплікувався.

Також білок MX2 запускає в клітинах синтез альфа-інтерферону, що робить їх більш стійкими до ВІЛ.

«До сьогодні ми дуже мало знали про ген MX2, однак тепер нам відкрилася його захисна антивірусна функція і здатність діяти на найбільш уразливу точку життєвого циклу вірусу, — зазначив професор Майк Мелім. — Це відкриває нові можливості в розробленні методів нетоксичної терапії. Може бути два шляхи — створити речовину, що імітує функції білка MX2, або ж препарат, який активує ген MX2. Розроблення ліків, які стимулюють захисні сили організму, дуже важливе, оскільки відбувається запуск природних процесів, а крім того, виключається проблема розвитку резистентності до препаратів».

## Дерматологія та венерологія: досвід країн світу

### ДЕРМАТОЛОГІЯ В ІЗРАЇЛІ

Ізраїль — невелика середземноморська держава у Південно-Західній Азії. Її площа становить 22072 км<sup>2</sup>, а населення, за оцінкою 2013 року, — 8080600 осіб. Водночас це індустріальна країна з економікою, що динамічно розвивається. Ізраїль має найвищий рівень життя серед усіх країн Близького Сходу. У списку країн за індексом розвитку людського потенціалу — на шістнадцятому місці у світі (звіт ООН).

Ізраїльська система охорони здоров'я побудована на національному обов'язковому соціальному страхуванні. У 1995 році парламент Ізраїлю (кнесет) ухвалив Закон про медичне страхування. За розвитком і ефективністю ізраїльська система охорони здоров'я стоїть нарівні із системами Європи, Сполучених Штатів Америки, Канади. Мережа лікарняних закладів в Ізраїлі добре розвинена і технологічно оснащена. В Ізраїлі діють 259 лікарень і клінік, державних і муніципальних, приватних і тих, що належать лікарняним касам. З них 48 лікарень — це комплексні медичні центри загального профілю.

Переважають заклади Міністерства охорони здоров'я, яке володіє та керує 11 лікарнями інтенсивної допомоги. Національний профспілковий фонд охорони здоров'я («Клаліт») володіє 8 такими закладами і перебуває на другому місці.

Існують також комунальні некомерційні лікарні, особливо в Єрусалимі, наприклад, дві лікарні Хадасса (Hadassah) та Шаарей Цедек (Shaarei Zedek). Крім того, по всій країні працюють невеликі клініки, які належать місіям, релігійним організаціям, а також невелика кількість приватних клінік. Більшість міністерських та профспілкових лікарень і деякі з комунальних закладів є водночас університетськими клініками, тобто навчальними центрами для студентів-медиків, інтернів та резидентів з усіх медичних спеціальностей.

### Фінансування

Ізраїльська реформа охорони здоров'я була покликана віднайти оптимальний баланс між двома, здавалося б, суперечливими векторами — з одного

боку, універсальністю, солідарністю і справедливістю, а з іншого — децентралізацією, самовизначенням і конкуренцією. Це було досягнуто значною мірою шляхом поділу фінансування та постачання послуг, а саме: централізація фінансування системи і встановлення єдиного кошика послуг односно з децентралізацією відповідальності за надання послуг до чотирьох конкуруючих медичних фондів (лікарняних кас). Крім того, було зроблено спробу збалансувати розширення доступу до послуг для всього населення зі стимулами для підвищення ефективності та зниження витрат за допомогою системи розподілу ризиків між державою і лікарняними касами. Ізраїль є чи не єдиною країною у світі, де майже всі кошти на охорону здоров'я розподіляються серед медичних засобів за подушною формулою на одного жителя з поправкою на ризик.

### Лікарняні каси

В Ізраїлі існують чотири лікарняні каси: «Клаліт», «Маккабі», «Меухедет» і «Леуміт». Найбільшою і найстарішою лікарняною касою в Ізраїлі є «Клаліт». Її заснувала в 1911 році профспілка сільськогосподарських робітників. Першу поліклініку для обслуговування хворих було організовано біля Петах—Тікві, розміщувалася вона у звичайному наметі. На сьогодні «Клаліт» володіє десятками лікарень і тисячами поліклінік по всьому Ізраїлю. У цій лікарняній касі застраховано понад 50 % населення країни.

Три інші каси надають послуги переважно за рахунок укладання контрактів з незалежними лікарями, медичними центрами, а також державними і приватними лікарнями.

Лікарняну касу «Маккабі» засновано в 1940-х роках як альтернативу профспілковій касі «Клаліт». Вона обслуговувала пацієнтів у великих містах Ізраїлю і практично не була представлена на периферії. З початку 1990-х років «Маккабі» стає другою за чисельністю застрахованих пацієнтів лікарняною касою країни. «Маккабі» придбала мережу приватних клінік «Асута» і обслуговує понад 1,5 мільйона громадян.

Лікарняну касу «Меухедет» засновано в 1974 році шляхом злиття двох лікарняних кас — «Амаму» і «Ціонім Клаліім». Крім лікарні «Місгав-Ладах» у Єрусалимі, заснованої ще в XIX сторіччі бароном Мейером Ротшильдом, «Меухедет» володіє кількома готелями і мережею хоспісів по всьому Ізраїлю.

Лікарняну касу «Леуміт» засновано в 1933 році. Перша поліклініка розташовувалася у квартирі доктора Якова Віншеля в Тель-Авіві. На сьогодні «Леуміт» має більш як триста відділень по всій країні.

У той час як лікарняні каси несуть відповідальність за відшкодування (реімбурсацію) безпосередньо постачальникам, існує номінальна доплата пацієнтів за певні медичні послуги, зокрема відвідування лікаря, медикаменти, амбулаторні відвідування відділень лікарні і деякі обстеження та методи лікування.

### Дерматологія

Дерматологи в Ізраїлі об'єднані в Ізраїльське товариство дерматології та венерології (англ. Israel Society of Dermatology and Venereology, ISDV), що пов'язане з Ізраїльським лікарським товариством (Israel Medical Association, IMA), яке є офіційною організацією самоврядування лікарів в Ізраїлі. Вона виступає як незалежна, аполітична і професійна організація, що сприяє розвитку лікарів і медицини в цілому. ISDV налічує близько 300 активних членів, тобто один дерматолог на 27 тис. населення. У більшості закладів охорони здоров'я в Ізраїлі є прямий доступ до дерматологів.

### Навчання

В Ізраїлі є сім кафедр дерматології у державних лікарнях. Резидентура з дерматології триває 5 років, стипендії для підготовки лікарів-дерматологів не виділяються. Під час резидентури обов'язкове шестимісячне навчання з пластичної хірургії. Однак немає ніякого офіційного тренування для дерматологічних хірургів.

### Особливості ізраїльської дерматології

Клініки дерматології в Ізраїлі виявляють інтерес до вивчення псоріазу, генодерматозів, шкірних лімфом, пухирчатки, контактного дерматиту і медикаментозних висипань. Особливий інтерес у дерматології Ізраїлю становить бальнео- і клімато-терапія на Мертвому морі при різних шкірних захворюваннях, зокрема і псоріазі. Популярність дерматологічних хірургічних процедур останніми роками збільшилася. Ізраїльське товариство дерматологічної хірургії налічує тепер близько 100 членів, тобто третину загальної кількості лікарів-дерматологів у країні. Ізраїльські дерматологи проводять такі хірургічні процедури, як шкірна хірургія, ін'єкції філерів і ботоксу, хімічний пілінг і мікрографічна хірургія Мооса. З початку 1990-х років зростає захворюваність на меланому, переважно в чоловіків. Рак шкіри в Ізраїлі ведуть дерматологи і пластичні хірурги. Скринінг на рак виконують дерматологи. Щороку спільно з Ізраїльською асоціацією раку проводиться Тиждень раку шкіри. Раннє виявлення раку шкіри завдяки цьому зростає, зокрема і через підвищення рівня обізнаності громадськості.

**Список літератури**

1. Alcalay Joseph. Medicine and Dermatology in Israel // EADV News.— Spring 2006.— N 18.— P. 10—11.
2. State of Israel Ministry of Health.— <http://www.health.gov.il/english/Pages/HomePage.aspx>.
3. Shvarts Shifra The Health Care System in Israel: An Historical Perspective— 2013.— Available from: <http://www.mfa.gov.il/mfa/aboutisrael/israelat50/pages/the%20health%20care%20system%20in%20israel-%20an%20historical%20pe.aspx> (Israel Ministry of Foreign Affairs).

Підготував В.В. Короленко  
кандидат медичних наук

## Гель для душу з натрію гіпохлоридом ефективний при atopічному дерматиті

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617366>

Періодичне застосування для душу розведеного розчину натрію гіпохлориду, що відомий як вибілювач, виявилось ефективним при atopічному дерматиті. У відділенні дерматології медичного центру Бейлорського університету (США) розчином натрію гіпохлориду 3 рази на тиждень протягом 12 тижнів милися діти з тяжким або середньої тяжкості atopічним дерматитом. Загалом у дослідженні взяли участь 18 дітей віком від 6 міс і старші, чий батьки звернулися до клініки з травня 2011 до липня 2012 року. Тяжкість atopічного дерматиту

оцінювалася за шкалою глобальної оцінки дослідника (IGA) і становила від 3 до 5 балів. У всіх пацієнтів зі шкіри висівалася культура *Staphylococcus aureus*. Протягом дослідження усі хворі продовжували розпочате індивідуальне зовнішнє і системне лікування atopічного дерматиту. Клінічна відповідь на лікування оцінювалася за допомогою шкали IGA і площі поверхні тіла (BSA). Спостерігалось статистично значиме зниження індексу IGA, в середньому на 1,0 (p = 0,001). Тяжкість за шкалою BSA зменшилася на 14,8 % (p = 0,005).

## Ефективність застосування пропранололу при гемангіомах у дітей

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-0960.2011.00810.x/abstract>

В Австралії проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження дії пропранололу на ріст гемангіом у дітей, що тривало 6 місяців. У дослідженні взяли участь 40 дітей віком від 9 тиж до 5 років з гемангіомами (випадки гемангіоми на обличчі виключено). Пропранолол хворим було призначено всередину 2 мг/кг/добу за три прийоми. Діти проходили обстеження через 4, 8, 12, 16, 20 і 24 тиж терапії сліпим методом. У групі дітей, які приймали пропранолол, ріст гемангіом зупинився

на 4-му тижні лікування, максимальні відмінності між групами спостерігалися на 12-му тижні.

Зменшення яскравості та сплюснення гемангіом відбувалося на 12–24-му тижні. У процесі лікування у дітей не зареєстровано зниження тиску, брадикардії або гіпоглікемії. Тільки в одному випадку лікування було перерване у зв'язку з ГРВІ. Прийом пропранололу в дозі 2 мг/кг/добу у дітей віком від 9 тиж до 5 років сприяє зменшенню розмірів та інтенсивності кольору гемангіом.

## Лікування бульозних дерматозів високими дозами внутрішньовенних імуноглобулінів

<http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1471>

Високі дози імуноглобулінів для внутрішньовенного введення застосовують для лікування бульозних автоімунних захворювань шкіри, коли стандартна імуносупресивна терапія недостатньо ефективна.

Проведено ретроспективний аналіз ефективності і частоти розвитку побічних ефектів у процесі лікування високими дозами внутрішньовенних імуноглобулінів. Використано дані 16 хворих на бульозні дерматози, рефрактерні до лікування,

зокрема вульгарну, листовидну, паранеопластичну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і паранеопластичний бульозний пемфігоїд. Частоту розвитку побічних ефектів у процесі лікування оцінювали за шкалою балів кожних 6 міс лікування. Найпоширенішими побічними ефектами були головний біль (43,8 %) і слабкість (43,8 %), серйозні побічні ефекти не спостерігалися. Лікування виявилось високоефективним, що дало змогу понизити початкову дозу кортикостероїдів на 75,8 %.

Підготувала К.В. Коляденко  
кандидат медичних наук

## 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;

— поштову 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.

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 лапках.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна табли-

ця 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. Дегтярєва І.І. 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. Васильєва 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)