

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-  
дерматовенерологів і косметологів

№ 1 (52)  
2014

УЖДВК

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

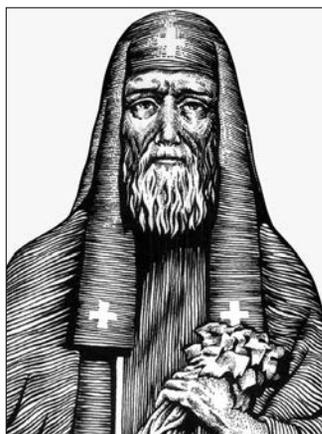
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор  
В. І. Степаненко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2014 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 АТМ»

### 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 №6 від 11.03.2014 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

### Керівник проекту

Поліщук А. В.

### Відповідальний секретар

Берник О. М.

### Літературний редактор

Кашнікова Р. Д.

### Коректор

Теплюк В. М.

### Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

ПП «ІНПОЛ АТМ»

Періодичність — 4 рази на рік

### Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої

справи ДК №1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 18.03.2014 р.

Замовлення № 0114Д

Ум. друк. арк. 16,50

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: [journals@vitapol.com.ua](mailto:journals@vitapol.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.

Недобою П. М.

Никула Т. Д.

Свирид С. Г.

заступник головного  
редактора

Чекман І. С.

Шупенько М. М.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятупов Р. Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю. В. (Ужгород)

Афоніна Г. Б. (США)

Бондар С. А. (Вінниця)

Бочаров В. А. (Одеса)

Волощенко І. І. (Київ)

Галнікіна С. О. (Тернопіль)

Глінський Вецлав (Польща)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дащук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

Дюдюк А. Д. (Дніпропетровськ)

Зайченко О. І. (Львів)

Каденко О. А. (Хмельницький)

Калюжна Л. Д. (Київ)

Кац Стефан (США)

Клименко М. Н. (Київ)

Кравченко В. Г. (Полтава)

Кубанова Г. О. (Росія)

Лабінський Р. В. (Львів)

Лебедюк М. М. (Одеса)

Лобанов Г. Ф. (Київ)

Мавров Г. І. (Харків)

Притуло О. О. (Сімферополь)

Проценко Т. В. (Донецьк)

Радіонов В. Г. (Луганськ)

Рахматов А. Б. (Узбекистан)

Рибалко М. Ф. (Херсон)

Рижко П. П. (Харків)

Романенко В. М. (Донецьк)

Рубінс Андріс (Латвія)

Склярів В. І. (Житомир)

Скрипкін Ю. К. (Росія)

Танстол Іня (США)

Федотов В. П. (Запоріжжя)

Фучіжи І. С. (Одеса)

Хара О. І. (Тернопіль)

Яблонська Стефанія (Польща)

Яговдік 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.

**ОГЛЯДИ**

- 7 Серорезистентность после лечения сифилиса и некоторые причины ее возникновения  
**Д.В. Радионов**

**НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 14 Епідеміологія та взаємозалежність коморбідності артропатичного псоріазу і клінічного перебігу хвороби  
**О.О. Сизон**
- 27 Інтегральна роль уrogenітальних інфекцій у розвитку артропатичного псоріазу  
**А.Д. Дюдюн, Н.М. Колева, Л.Х. Алі**
- 35 Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки  
**Ю.П. Карвацька, О.І. Денисенко**
- 41 Стан мікробіоценозу кишечника у хворих на вугрову хворобу та вплив його порушень на клінічний перебіг дерматозу  
**Т.С. Коновалова**
- 48 Роль адипоцитокінів у перебігу псоріазу на тлі метаболічного синдрому  
**Н.Г. Вірстюк, М.М. Никифорук**
- 52 Дифференцированные показания и методика комплексной терапии при угревой болезни, осложненной малассезиозом кожи  
**Е.Ю. Корецкая**
- 58 Вплив стану місцевого імунітету на клінічний перебіг мікозів стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку  
**І.А. Іваніщева**
- 65 Особливості лікування рецидивної герпетичної інфекції у хворих із поєднаною соматичною патологією: хронічним обструктивним захворюванням легень та метаболічним синдромом  
**С.А. Бичкова**
- 71 Особенности иммунного статуса и лечение больных псориазом пожилого и старческого возраста  
**А.У. Бурхонов**

**НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ**

- 78 Необхідність спеціального догляду за шкірою пацієнтів із симптомокомплексом чутливої шкіри обличчя  
**Л.Д. Калужна, К.О. Бардова**

**СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ**

- 83 Клінічні випадки локалізованих форм туберкульозу шкіри  
**Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук, В.С. Комарницька**

**REVIEWS**

- 7 Seroresistance after syphilis treatment and some courses of its occurrence  
**D.V. Radionov**

**SCIENTIFIC RESEARCHES**

- 14 Epidemiology and association between comorbidity of arthropathic psoriasis and clinical course of the disease  
**O.O. Syzon**
- 27 Integral role of urogenital infections in development of arthropathic psoriasis  
**A.D. Dyudyun, N.M. Koleva, L.H. Ali**
- 35 The state of systemic immunity in patients with acne vulgaris with different degrees of changes in biocenosis of the large intestine  
**Yu.P. Karvatska, O.I. Denysenko**
- 41 Condition of intestinal microbiocenosis in patients with acne and its effect on the clinic process of dermatosis  
**T.S. Konovalova**
- 48 The role of adipocytokines in psoriasis at the background of metabolic syndrome  
**N.G. Virstyuk, M.M. Nykyforuk**
- 52 Differentiated indications and methods of complex therapy of patients with acne complicated by skin malasseziosis  
**E.Yu. Koretskaya**
- 58 Influence of local immunity state on clinical course of foot mycosis of young and mature people  
**I.A. Ivanischeva**
- 65 The peculiarities of treatment of Herpesviridae infection in patients with combined somatic pathology: chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome  
**S.A. Bychkova**
- 71 Peculiarities of immune status and treatment of patients with psoriasis of old and senile age  
**A.U. Burkhonov**

**TO HELP PRACTICING PHYSICIANS**

- 78 Necessity of special care for patients with symptom complex of sensitive face skin  
**L.D. Kaluzhna, K.O. Bardova**

**CLINICAL CASE STUDIES**

- 83 Clinical cases of localized forms of tuberculosis cutis  
**D.S. Polishchuk, S.Y. Polishchuk, V.S. Komarnitska**

88	Семейный случай развития врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока в нескольких поколениях <b>А.Н. Провизион, Т.В. Мироненко, Л.Н. Провизион, С.В. Шведюк, И.Е. Шедания</b>	88	Family case of development of congenital ichthyosiform erythroderma of Brock in several generations <b>A.N. Provizion, T.V. Mironenko, L.N. Provizion, S.V. Shveduk, I.E. Shedania</b>
<b>ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ</b>		<b>PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY</b>	
93	Радикальная терапия акне <b>С.А. Монахов</b>	93	Radical therapy of acne <b>S.A. Monakhov</b>
102	Эффективность применения «Макмирора» у больных с рецидивирующим мочеполовым трихомониазом <b>Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова</b>	102	Efficacy of use of «Macmiror» in patients with regidiving urogenital trichomoniasis <b>Yu.N. Perlamutrov, N.I. Chernova</b>
107	Оцінка показників гідратації шкіри у дітей, хворих на стероїд-чутливі дерматози, під час застосування крему «Афлодерм» <b>Л.Д. Калюжна, Л.В. Гречанська, О.Б. Миронюк, В.В. Бойко</b>	107	Evaluation of skin hydration in children with steroid sensible dermatites in the treatment with cream «Afloderm» <b>L.D. Kaluzhna, L.V. Hrechanska, O.B. Myronuk, V.V. Boyko</b>
111	Сухість шкіри як результат дефекту шкірного бар'єра і методи її корекції <b>М.Р. Анфілова</b>	111	Dryness of the skin resulting from a defect of the skin barrier and methods of its correction <b>M.R. Anfilova</b>
115	Современные возможности наружной терапии псориаза <b>Л.А. Болотная</b>	115	Modern possibilities for topical treatment of psoriasis <b>L.A. Bolotnaya</b>
123	Клобетазолу пропіонат як препарат вибору для лікування стероїд-резистентних дерматозів <b>В.В. Короленко</b>	123	Clobetasol propionate as drug of choice for treatment of steroid-resistant dermatoses <b>V.V. Korolenko</b>
<b>З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ</b>		<b>CONVENTIONS, CONGRESSES, CONFERENCES</b>	
129	За матеріалами 22-го Конгресу Європейської академії дерматології та венерології (жовтень 2013 р., Стамбул, Туреччина) <b>Підготувала К.В. Коляденко</b>	129	Based on materials of the 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (October 2013, Istanbul, Turkey) <b>Prepared by K.V. Kolyadenko</b>
<b>З ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ</b>		<b>FROM THE HISTORY OF MEDICINE</b>	
131	Страницы истории венерологии в зеркале филателии <b>В.Н. Лин</b>	131	Pages of history of venereology in the mirror of philately <b>V.N. Lin</b>
<b>НАУКОВА ПЕРІОДИКА</b>		<b>SCIENTIFIC PERIODICALS</b>	
136	За матеріалами зарубіжних наукових видань <b>Підготували В.В. Короленко, К.В. Коляденко</b>	136	From foreign scientific publications <b>Prepared by V.V. Korolenko, K.V. Kolyadenko</b>
<b>НЕКРОЛОГИ</b>		<b>OBITUARYS</b>	
139	Пам'яті Маріам Нурметівни Клименко	139	In memory of Miriam Klimenko
140	Пам'яті Володимира Болеславовича Максимонька	140	In memory of Volodymyr Maksymonko
141	<b>ДО УВАГИ АВТОРІВ</b>	141	<b>FOR AUTHORS</b>

Д.В. Радионов

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»  
Луганский областной кожно-венерологический диспансер

## Серорезистентность после лечения сифилиса и некоторые причины ее возникновения

В статье, посвященной серорезистентности (СР) после лечения сифилиса, отмечены некоторые причины ее развития, среди которых выделяют основные: начало лечения на поздних стадиях сифилиса; неполноценное лечение, включающее недостаточные суточные и курсовые дозы противосифилитических средств; сопутствующие инфекции и соматические заболевания; лечение препаратами группы макролидов и дюрантными препаратами пенициллина, вследствие которого — появление в организме инфицированного сифилисом человека цист-формы устойчивого выживания и размножения бледной трепонемы с персистенцией ее в период латентного течения сифилиса; фоновая иммунодепрессия — нарушение иммунитета под влиянием экзо-, эндогенных или генетических факторов, в частности с генетическим дефектом макрофагов, значительного повышения при СР частоты носительства антигенов гистосовместимости — HLA-18, HLA-B8, HLA-DR3 в сравнении с другими формами сифилиса.

Таким образом, вопросы, связанные с СР после лечения сифилиса, существуют и требуют дальнейшего изучения, так как анализ литературных источников и собственные наблюдения свидетельствуют об отсутствии на сегодняшний день единого понимания и объяснения причин ее возникновения, что нередко приводит к гипердиагностике СР, неоправданному назначению дорогостоящих дополнительных курсов терапии и многократным серологическим обследованиям.

### Ключевые слова

Сифилис, серорезистентность, диагностика, дюрантные препараты пенициллина.

С момента открытия 3 марта 1906 года F. Schaudinn и E. Hoffman возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* прошло более 100 лет, но знания о возбудителе и разработка методов его выявления только за последние десятилетия значительно усовершенствовались, особенно это касается молекулярно-генетических методов, которые, несомненно, помогут в решении таких проблем сифилидологии, как эпидемиология возбудителя, причины развития раннего и позднего нейросифилиса, а отдельной нерешенной проблемой в оценке эффективности лечения сифилиса является развитие серорезистентности (СР).

СН (*sero- + resistentia*; «сопротивление сыворотки») рассматривается как лабораторный признак неполной микробиологической санации или как состояние, когда возбудитель остался в организме в неактивном состоянии без клинических проявлений и когда в результате комп-

лексного полноценного лечения раннего сифилиса лабораторные тесты (КСП) у взрослых спустя 1,5 года остаются стойко положительными (согласно приказам Министерства здравоохранения Украины № 204 от 29.12.1992, № 286 от 07.06.2004, № 312 от 08.05.2009), а у детей старше 9 месяцев — без заметной тенденции к снижению титров [25, 31, 32]. Однако в данных документах не указано, во сколько раз должны снижаться титры, а это очень важно для практического врача. СР в Российской Федерации рассматривается как определенное состояние организма, которое характеризуется отсутствием снижения титров реактивов в реакции микропреципитации (РМП) в 4 раза и более в течение 1 года после окончания лечения ранних манифестных и скрытых форм сифилиса [18, 48].

Отсутствие исходного (первичного) диагноза — негативация нетрепонемных тестов — не может быть одинаковой при первичном и ран-

нем скрытом сифилисе, а основной лабораторный тест РСК, который практически не используется во всем мире, носит субъективный характер с фиксацией степени позитивности в «+», что в значительной мере зависит от профессионализма лабораторно-врачебного персонала и межлабораторного контроля. Необходима унификация лабораторных показателей позитивности серологических реакций, в частности использование таких нетрепонеменных тестов, как реакция связывания комплемента (РСК) с кардиолипновым антигеном (пока еще на данном этапе) и РМП в качественном и полуколичественном вариантах. Возможна постановка зарубежных модификаций РМП: ВДРЛ (VDRL – Venereal Disease Research Laboratory, реакция с инактивированной сывороткой крови), РПР (RPR – Rapid Plasma Reagin, тест быстрых плазменных реагенов), которые совершенно аналогичны как по принципу постановки, так и по чувствительности и специфичности, но несколько отличаются себестоимостью, что на сегодняшний день очень важно, учитывая дефицит бюджета.

Однако РМП и ее аналоги нередко дают ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Поэтому, когда клинические данные позволяют предположить сифилитическую инфекцию, необходимо для диагностики использовать трепонеменные тесты: РИБТ – реакцию иммобилизации бледных трепонем (пока еще сохраняющуюся); РИФ – реакцию иммунофлуоресценции, в том числе в модификациях РИФ<sub>abc</sub>, РИФ<sub>abc</sub>-IgM и РИФ<sub>ц</sub>, РИФ<sub>200</sub>, а также уже широко внедренные иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) или, по возможности, ИМБЛ – иммуноблоттинг (Western Blot), с выявлением антител классов G или M к разным компонентам возбудителя, это один из недорогих, но один из самых современных методов диагностики сифилиса, специфичность и чувствительность которого достигает 98–100 % за счет электрофоретического разделения белков, глико- и липопротеинов и максимальной специфичности детектирующих иммунных сывороток или моноклональных антител [18, 43, 44]; ИХГ – иммунохроматографию; ИХЛ – иммунохемилюминесценцию, чувствительность и специфичность которой также составляет 98–100 %, этот метод позволяет количественно определить уровень антител, однако требует специального дорогостоящего оборудования. Нетрепонеменные и трепонеменные тесты для диагностики сифилиса обязательно должны быть сертифицированы в Украине.

Необходимо отметить, что в ранее изданных приказах, схемах и инструкциях по лечению

сифилиса нет упоминания о СР (инструкция и схемы лечения сифилиса МЗ СССР от 21.12.1962 и МЗ Украины от 06.10.1995) [14, 41]. В инструкции МЗ СССР от 10.03.1976 [13] предусматривается только лечение серорезистентных форм нейросифилиса тремя курсами специфического лечения в комбинации с пирогенными препаратами, общеукрепляющими средствами и биогенными стимуляторами. Пока в мире нет общепринятого определения состояния СР, что нередко приводит к длительному, порой необоснованному серологическому контролю и назначению дополнительных специфических курсов терапии. Установление причин развития СР является достаточно сложной задачей, имеющей практическое значение в решении вопроса о назначении дополнительного лечения.

Так, еще в 1987 известный советский сифилитолог М.В. Милич предложил разделить СР на истинную и относительную [24]. Тем не менее границы между ними очерчены недостаточно четко в связи с неоднозначностью представлений об их причинах и отсутствии как на тот период, так и на сегодня, надежных диагностических критериев. Однако именно истинная СР требует необходимости проведения адекватного специфического и неспецифического лечения [9], что ранее убедительно было показано в работах P. Collart и соавт. в экспериментальном сифилисе у кроликов, зараженных материалом, взятым из лимфоузлов больных СР сифилисом, сформировавшимся после поздно начатого лечения вторичного рецидивного сифилиса [51].

Среди причин развития СР можно выделить основные: начало лечения на поздних стадиях сифилиса; неполноценное лечение (недостаточные суточные и курсовые дозы противосифилитических средств); сопутствующие инфекции и соматические заболевания; лечение дюрантными препаратами, а также профессиональные отравления, плохие условия жизни, питания, хроническая алкогольная интоксикация, ВИЧ-инфекция, токсикомания, употребление наркотиков; фоновая иммунодепрессия – нарушение иммунитета под влиянием внешних или генетических факторов [2, 16, 23, 30].

Иммунологические сдвиги в организме больного при СР имеют важное значение не только для изучения патогенеза этого состояния, но и в первую очередь для разработки рациональных методов лечения пациентов с СР. При серорезистентном сифилисе иммунограмма свидетельствует о повышении активности цитолитических Т-клеток и натуральных киллеров, что типично для хронического процесса, в то же время отмечаются признаки декомпенсации иммунной

защиты. Цитолитический потенциал НК-клеток уменьшен вследствие снижения содержания CD16<sup>+</sup>-клеток, обладающих самой высокой среди НК-клеток цитолитической активностью [1, 49].

В гуморальном звене иммунитета повышено содержание  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, начиная со стадии вторичного сифилиса, а первичная реакция иммунной системы на инфекцию состоит в продукции специфических противотрепонемных антител класса IgM, которые могут быть обнаружены в конце второй недели заражения, а несколько позже (около четвертой недели) начинают определяться IgG к трепонемным антигенам. В то же время усиленный синтез иммуноглобулинов при ранних формах сифилиса сочетается со снижением гемолитической активности сыворотки [4, 5, 8, 49, 50]. У пациентов с СР исходно выявляется снижение концентрации интерлейкина (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ , некоторое повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Повышение уровня ИЛ-4 у больных с СР при сифилисе может указывать на преобладание реакций гуморального иммунитета, которые в отличие от клеточно-опосредованных реакций приводят не к элиминации трепонем, а к длительной персистенции возбудителя в макроорганизме [20, 29].

О возможности длительной персистенции *T. pallidum* в организме больного сообщал Г.И. Мавров (2000), объясняя это феноменом разрушения *T. pallidum* базальной мембраны и десмосом эпидермиса, благодаря которому происходит направленная миграция бактерий в поверхностные слои эпидермиса, что позволяет возбудителю сифилиса уходить от макрофагов и цитотоксичных лимфоцитов в недоступные для этих клеток места, то есть создавая себе оптимальные условия для жизнедеятельности [22].

Не исключено, что развитие СР связано и с генетическим дефектом макрофагов, так как отмечается корреляция между распределением антигенов гистосовместимости (HLA) в разных группах больных, участие иммуногенетических механизмов, в частности антигенов главного комплекса гистосовместимости, в восприимчивости к сифилису и развитию СР после его лечения. У таких больных отмечено значительное повышение частоты носительства антигенов HLA-18, HLA-B8, HLA-DR3 в сравнении со всеми другими формами сифилиса (включая ранние и поздние), а содержание растворимого антигена sCD50 (sCD50 — антиген адгезии) в сыворотке у больных с СР значительно ниже такового у здоровых лиц [7, 47]. При изучении результатов типирования HLA-антигенов у лиц

с СР, получавших лечение пенициллином по поводу сифилитической инфекции, выявлено достоверное повышение частоты регистрации антигена В18 по сравнению со здоровыми лицами и отрицательную ассоциативную связь с антигеном В5, при этом у носителей В7-В18 и В15-В40 установлены лабораторные признаки недостаточности клеточного звена иммунной системы [13, 14].

Важная роль в процессе активации CD4<sup>+</sup> Т-клеток, их индуцировании, пролиферации и секреции различных цитокинов отводятся ФНО- $\alpha$ , выделяемому антигенпрезентирующими клетками. ФНО- $\alpha$  приводит к образованию радикалов кислорода, способных уничтожать внутриклеточные микроорганизмы, а активированные CD4<sup>+</sup> Т-клетки стимулируют образование антител В-клетками. Оба механизма направлены на уничтожение внеклеточных патогенов, в частности *T. pallidum* [4, 33].

Кроме этого, существует еще и проблема устойчивости микроорганизмов, в том числе и бледной спирохеты к применяемым сегодня антибактериальным препаратам, которая приобрела глобальный характер. Считается, что спирохета сохранила свою чувствительность к пенициллину и другим антимикробным препаратам. Однако во многих публикациях все чаще отмечаются неудачи в лечении больных сифилисом препаратами группы макролидов — эритромицином, азитромицином [52], и в основном при использовании дюрантных препаратов пенициллина, преимущественно для лечения вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса, так как негативация через год после завершения терапии составляла 49 и 57 % соответственно. Кроме того, имеются публикации о случаях раннего развития нейросифилиса у пациентов, которые лечились «Экстенциллином» и «Ретарпенном» [16], а ряд авторов указывают от 60 до 70 % неудач, то есть каждый третий больной нуждался в дополнительном лечении [8, 19, 37, 40, 48].

Необходимо отметить, что при лечении больных сифилисом дюрантными препаратами учитывается стадия заболевания, длительность инфицирования, конституциональные характеристики больного и его социальный статус (более 70 % неработающих) и имеющие сопутствующую (до 40 %) соматическую патологию [6], воздействие экзо- и эндогенных факторов [8, 20, 26, 33].

Так, проведенный нами анализ лечения 15 535 больных ранними формами сифилиса дюрантными препаратами пенициллина за период 1995—2008 гг. свидетельствует о том, что у 4680 человек, болевших вторичным рецидив-

ным сифилисом, удельный вес развития СР составил 7 %, а поздних форм сифилиса — до 0,5 %. У 5435 больных ранним скрытым сифилисом удельный вес развития СР достиг 11,1 %, а поздних форм сифилиса — 0,7 %. Часто неэффективность терапии регистрировалась в группах пациентов, получавших бензатина бензилпенициллин («Экстенциллин» и «Ретарпен»), прокаинпенициллин G, бициллин-1, бициллин-5 [1, 10, 35, 38, 40].

Считается, что бледная трепонема сохранила свою первоначальную чувствительность к пенициллину и другим антимикробным препаратам, но вопрос о ее чувствительности к этим препаратам в Украине до настоящего времени серьезно не ставился. Возможно, поэтому в зарубежной литературе имеются единичные публикации, связанные с неудачами в лечении и развитием СР, или ввиду значительно более низкой заболеваемости сифилисом в зарубежных странах. Нисколько не умаляя эффективность дюранных препаратов пенициллина и их положительную роль в снижении эпидемии сифилиса в девяностые годы прошлого столетия, все же необходимо указать на необходимость сужения показаний к их назначению.

На сегодняшний день ситуация сложилась таким образом, что после непродолжительного пребывания на рынке медпрепаратов фирмы-производители не продлили их дальнейшую регистрацию в Украине, а именно: прокаинпенициллин G — с 2005 года, «Экстенциллин» — с 2006 года, а «Ретарпен» отсутствовал в лечебной сети более двух лет — с начала 2011 года по май 2013 года. Проведенные нами исследования свидетельствуют также о том, что дюранные препараты не являются эффективными и в лечении беременных, больных сифилисом (особенно бициллин-5), так как после лечения вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса дюранными препаратами пенициллина более чем в 90 % случаев развилась СР [36, 39].

Как известно, эффективность специфической терапии сифилиса зависит от качества и типа препаратов пенициллина, его разовых и курсовых доз, промежутков между инъекциями, длительности лечения и способа введения препарата [8, 38, 48]. Далеко не всегда массивные разовые дозы препарата при недостаточно пролонгированном лечении приводят к клинко-серологическому излечению сифилиса. Так, мы наблюдали случаи развития серорезистентности у больных, которые самостоятельно делали себе инъекции дюранных препаратов пенициллина ежедневно в течение 1–2 недель [37].

Одним из важных показателей, влияющих на эффективность лечения сифилиса и во многом

определяющих отдаленные результаты такого лечения, является способность антибиотика преодолевать гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Изученная В.В. Чеботаревым и соавт. (2003) фармакокинетика различных препаратов пенициллина в лечении больных сифилисом, особенно бензатина бензилпенициллина, не всегда приводит к созданию оптимальной терапевтической концентрации их в тканях и в спинномозговой жидкости, о чем свидетельствуют наблюдаемые сегодня не единичные случаи развития поздних форм нейросифилиса, в частности сифилитического менингита, менинговаскулярного сифилиса, спинной сухотки, прогрессивного паралича и других. Развитие СР у больных с длительностью заболевания более 6 мес при назначении бензатина бензилпенициллина отмечена у 34,6 % пациентов, а при использовании натриевой соли бензилпенициллина — всего лишь у 2,5 % [15], о чем свидетельствуют и результаты других исследований [8, 20, 26, 39].

При установлении диагноза СР необходимо в первую очередь исключить возможность наличия неспецифических (ложноположительных) серореакций в связи с некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как гепатиты, туберкулез, массивные очаги воспаления и регенерации, новообразования, коллагенозы, которые приводят к поликлональной активации лимфоидных клеток и, как следствие, образованию реактивов, взаимодействующих с кардиолипновым антигеном [46]. За СР часто принимается замедленная негативация серологических реакций или когда приводятся достаточно убедительные, но все же косвенные доказательства, к примеру, обнаружение трепонемспецифического IgM [21].

Ряд исследователей связывают развитие СР с появлением в организме инфицированного сифилисом человека цист-формы устойчивого выживания и размножения бледной трепонемы с персистенцией ее в период латентного течения сифилиса. Описаны L-формы *T. pallidum*, представляющие собой шаровидные или округлые образования разной величины и электронной плотности, являющиеся эволюционными формами возбудителя сифилиса со сниженной антигенностью, которые обеспечивают сохранение его в неблагоприятных условиях выживания [17, 23, 27, 28], и развития так называемой тахифилаксии (устойчивость возбудителя к повторным курсам специфического лечения), причем одним из факторов появления таких форм выживания является проведение неадекватного лечения [34].

Диагностические ошибки при распознавании манифестных форм сифилиса, допускаемые вра-

чами всех специальностей, по данным разных авторов, составляют от 3 до 30 % случаев, что нередко приводит к выявлению болезни в ее поздних формах, что, несомненно, влияет на качество лечения, эпидемиологическую опасность и, конечно же, развитию СР [3, 42, 45]. Часто наблюдаются узкопрофессиональный подход к обследованию пациентов, неполноценный первичный осмотр, недостаточное использование или неисполнение методов лабораторной диагностики и отсутствие профессиональных знаний по их интерпретации, нередко неведение врачами смежных специальностей необычных клинических проявлений сифилиса, отсутствие преемственности со стороны терапевтов, педиатров, невропатологов, хирургов и других специалистов.

Таким образом, вопросы, связанные с СР, после лечения сифилиса существуют, но их значение не стоит преувеличивать, так как проведенный нами анализ литературных источников и собственные наблюдения свидетельствуют

об отсутствии на сегодня единого понимания и объяснения причин возникновения СР, что нередко приводит к ее гипердиагностике, неоправданному назначению дорогостоящих дополнительных курсов пенициллинотерапии и многократным серологическим обследованиям, которые, по нашему мнению, целесообразно проводить в одной и той же лаборатории и одним и тем же врачом-лаборантом. Хотелось бы обратить внимание коллег дерматовенерологов на то, что лица с сохраняющейся СР, получившие полноценное лечение по поводу сифилиса, нуждаются в выдаче заключения об отсутствии у них активных проявлений заболевания и возможности их госпитализации в любое соматическое отделение.

Надеемся, изложенное способствует разработке, постепенному внедрению современных методов лабораторной диагностики и созданию оптимальных клинических протоколов в Украине по диагностике, лечению и профилактике сифилиса.

## Список литературы

- Афонин А.В., Молочков В.А., Буеверов А.О. Гепатиты как причина серорезистентности при сифилисе и ложноположительных серореакций // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2003.— № 2.— С. 48—50.
- Афонин А.В., Смирнова Т.А., Перецманас Е.О. Микобактерии туберкулеза и ложноположительные реакции при обследовании на сифилис // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2004.— № 2.— С. 50—51.
- Баркалова Э.Л. Оценка показателей спинномозговой жидкости у больных нейросифилисом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 1 (32).— С. 85—89.
- Бивалькевич Е.В. Влияние беталейкина на клиническое течение и состояние иммунной системы больных вторичным сифилисом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Челябинск, 2002.— 23 с.
- Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология.— М., 2007.— С. 58—65.
- Волкова Е.Н., Митичкина Е.В., Платонов В.В., Проценко А.Н. Серорезистентность при сифилисе: актуальность проблемы сохраняется // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2010.— № 4.— С. 51—54.
- Вязьмина Е.С. Особенности иммунного ответа организма на *Treponema pallidum*: Автореф. дис. ...канд. биол. наук.— М., 2002.— 26 с.
- Гаджиева Х. М. Сравнительная эффективность прокаинапенициллина и бензатин-бензилпенициллина при вторичном и раннем скрытом сифилисе // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2006.— № 3.— С. 49—51.
- Горбовая Т.В. Амозов М.Л., Коротков В.Д. / Тез. науч. работ Всеросс. конгр. дерматовенерологов.— СПб, 2007.— 128 с.
- Дерматология, венерология / под ред. В.И. Степаненко.— К.: КИМ, 2012.— С. 771—774.
- Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Связь показателей иммунного статуса с HLA-фенотипом у больных с серорезистентностью после перенесенного сифилиса // Аллергол. и иммунол.— 2009.— Т. 10, № 2.— С. 239—240.
- Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов HLA классов I и II в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса // Клин. дерматол. и венерол.— 2009.— № 3.— С. 27—29.
- Инструкция по лечению и профилактике сифилиса.— М., 1976.— 76 с.
- Инструкция по лечению и профилактике сифилиса и гонореи.— К., 1995.— 48 с.
- Ковалев Ю.Н., Казакова О.А., Барыкова Т.С. Случай раннего нейросифилиса // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2006.— № 3.— С. 48—49.
- Коляденко В.Г., Степаненко Р.Л. Проблема серорезистентности при сифілісі та перспективи її розв'язування // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1.— С. 88—89.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Китаева Н.В., Ротанов С.В. Достижения и перспективы изучения *Treponema Pallidum* // Вестн. дерматол.— 2006.— № 5.— С. 34—37.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Опыт использования иммуноблоттинга для диагностики сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— С. 4—11.
- Кунгуров Н.В., Сурганова В.И., Герасимова Н.М. Тактика ведения больных ранними формами сифилиса // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2004.— № 2.— С. 51—53.
- Лосева О.К., Наволоцкая Т.И., Гаджиева Х.М. и др. Фармакокинетическое обоснование применения прокаинапенициллина в разовой дозе 1200000 ед (1 раз в сутки) у больных вторичным и скрытым сифилисом // Вестн. дерматол.— 2007.— № 4.— С. 41—42.
- Лосева О.К., Катунин Г.Л., Магарышкина О.В. Проблемы снятия с учета пациентов с положительными нетрепонемными тестами // Вестн. дерматол.— 2004.— № 3.— С. 21—22.
- Мавров Г.И. Деякі аспекти патогенезу сифілісу. Нові підходи в лікуванні // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1 (9).— С. 65—68.
- Мавров И.И. Половые болезни: руководство для врачей, интернов и студентов.— 5-е изд., перераб. и доп.— Х.: Факт, 2005.— 760 с.
- Милич М.В. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987, 158 с.
- Об организации лабораторной диагностики сифилиса в Украине / Приказ МЗ Украины № 204.— 1992.— 82 с.

26. Обухов А.П. Тез. науч. работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов.— СПб, 2007.— С. 53—57.
27. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Атлас электронной микроскопии некоторых представителей рода трепонем, рода нейссерия и трихомонад.— М.: Медицина, 1974.— С. 51.
28. Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем.— М.: Медицина, 1987.— С. 190—198.
29. Попкович А.М., Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения.— СПб, 2006.
30. Притуло О.А., Чинов Г.П., Кравченко Н.В. Модифицирующее влияние диморфизма на проявление серорезистентного сифилиса // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 109—112.
31. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим дерматовенерологічними захворюваннями / Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.— 128 с.
32. Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України / Наказ МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р.— С. 21.
33. Прохоренко В.И., Карачева Ю.В., Шушеначева Е.Е. О неспецифической терапии сифилиса // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 3.— С. 104—108.
34. Радионов В.Г. Энциклопедический словарь дерматовенеролога.— Луганск: ОАО «ЛОТ», 2009.— 616 с.
35. Радионов В.Г., Шатилов А.В., Радионов Д.В., Хайминов Е.М. Роль дюрантных препаратов пенициллина в развитии серологической резистентности при лечении больных ранними формами сифилиса / Матер. науч.-практ. конф. «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ПСШ».— К., 2012.— С. 119—122.
36. Радионов В.Г., Радионов Д.В., Хайминов Е.М. Причины возникновения серорезистентности при лечении пациентов и беременных, больных ранними формами сифилиса / Сборн. тез. межд. конф. «Современная технология омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений».— Одесса, 2012.— С. 45—46.
37. Радионов В.Г., Шатилов А.В., Радионов Д.В. Место дюрантных препаратов пенициллина в лечении больных ранними формами сифилиса // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 2 (45).— С. 107—111.
38. Радионов В.Г., Шатилов А.В., Радионов Д.В. Оценка эффективности лечения больных сифилисом дюрантными препаратами пенициллина // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 23—28.
39. Радионов Д.В., Радионов В. Г., Шатилов А.В. Терапевтическая эффективность дюрантных препаратов пенициллина в лечении больных ранними формами сифилиса и их роль в развитии серорезистентности // Сборник тез. 2-го Конгресса Евро-азиат. ассоц. дерматовенерол. (ЕААДВ).— М., 2012.— С. 110—111.
40. Радионов Д.В. Серологическая резистентность, не что иное, как лабораторный признак сифилиса с замедленной негативацией. Сучасні проблеми дерматовенерол., косметол. та управління охороною здоров'я: зб. наук. праць, вип. 9.— Харків, 2012.— С. 221—224.
41. Сифилис. Комплексные методы лечения / Инструкции и схемы лечения сифилиса.— М., 1963.— 48 с.
42. Современные особенности клиники, течения сифилиса, ошибки его диагностики: метод. рекомендации / К.К. Борисенко, И.Н. Винокуров, Н.С. Потехаев и др.— М., 1989.— 20 с.
43. Соколовский Е.В., Красносельских Т.В. К вопросу о клинической трактовке данных серологического обследования на сифилис // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2008.— № 3.— С. 42—48.
44. Табуйка О., Мушет Г. К вопросу об оптимизации диагностики скрытого сифилиса // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 1 (40).— С. 78—82.
45. Фришман М.П. Ошибки в диагностике сифилиса. Библиотека практического врача.— К.: Здоров'я, 1983.— 136 с.
46. Хамаганова И.В., Чистякова Т.В., Минкина О.В., Пивень Н.П., Выборов М.В. Острые биологически ложноположительные реакции на сифилис при заболеваниях соединительной ткани // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2008.— № 5.— С. 70—73.
47. Цераиди Н.Ф., Мажников А.Т., Поселов Л.В. Антигены HLA у больных ранним, поздним и серорезистентным сифилисом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1992.— № 8.— С. 14—18.
48. Чеботарев В.В., Иванисова О.П., Чеботарева Н.В. Фармакокинетические профили пенициллина в сыворотке крови при лечении больных сифилисом различными препаратами пенициллинового ряда // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2003.— № 3.— С. 58—61.
49. Шушеначева Е.Е. Совершенствование методов лечения серорезистентного сифилиса путем применения дифференцированной иммунокорректирующей терапии, чрезкожного лазерного облучения крови и КВЧ-терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Новосибирск, 2006.— 25 с.
50. Berg F.O., Allan J.D., Frame P. et al. // Ann. Family Med.— 2004.— Vol. 2, N 4.— P. 362—365.
51. Collart P., Borel L., Durel P. Study of the affect of penicillin in late syphilis persistence of Treponema pallidum following treatment // I.-Ann. Inst. Pasteur.— 1962.— Vol. 102.— P. 596—615.
52. Sheila A. Lukehart, Charmie Godornes, Barbara J. Molini et al. Macrolide Resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland // New Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 2 (351).— P. 154—158.

Д.В. Радіонов

ДЗ «Луганський державний медичний університет»  
Луганський обласний шкірно-венерологічний диспансер

## Серорезистентність після лікування сифілісу і деякі причини її виникнення

У статті, присвяченій серорезистентності (СР) після лікування сифілісу, визначено деякі причини її розвитку, серед яких насамперед виділяють: початок лікування на пізніх стадіях сифілісу; неповноцінне лікування, що включає недостатні добові та курсові дози протисифілітичних засобів; супутні інфекції та соматичні захворювання; лікування препаратами групи макролідів та дюрантними препаратами пенициліну, наслідком якого є поява в організмі інфікованої сифілісом людини цист-форми стійкого виживання і розмноження блідої трепонеми з персистенцією її в період латентного перебігу хвороби; фонова імунодепресія — порушення імунітету під впливом екзо-, ендогенних або генетичних факторів, зокрема з генетичним дефектом макрофагів, значного підвищення при СР частоти носійства антигенів гістосумісності — HLA-18, HLA-B8, HLA-DR3 порівняно з усіма іншими формами сифілісу.

Таким чином, питання, пов'язані з СР після лікування сифілісу, існують і потребують подальшого вивчення, оскільки аналіз літературних джерел і власні спостереження свідчать про відсутність на сьогодні єдиного розуміння і

пояснення причин її виникнення, що часто є результатом гіпердіагностики СР, невіправданого призначення дороговартісних додаткових курсів терапії та багаторазових серологічних обстежень.

**Ключові слова:** сифіліс, серорезистентність, діагностика, дюрантні препарати пеніциліну.

D.V. Radionov

*Luhansk State Medical University*

*Luhansk Regional Dermatovenereologic Dispensary*

## Seroresistance after syphilis treatment and some courses of its occurrence

The article that deals with the analysis of seroresistance (SR) after syphilis treatment defines some courses of its development among which are: the initiation of treatment at the advanced stages of syphilis; hypotreatment that includes daily and course underdoses of antisyphilitic drugs; other infections and somatic diseases; therapy with macrolides group and repository penicillin, which resulted in the formation of cyst-forms of resistant survival and generation of *Treponema pallidum* with its persistence in the period of deliquescent syphilis progression; the background immunosuppression – dysimmunity under the influence of exogenous and endogenous or genetic factors, specifically due to genetic macrophagocytes defect, significant rise in occurrence of carrier state of histocompatibility antigens – HLA-18, HLA-B8, HLA-DR3 in comparison with all other forms of syphilis, and other courses.

Thus, the issues related with seroresistance after syphilis treatment require further study. The conducted analysis of the literary sources and personal observations indicate the absence of the uniform understanding and explanations of courses of SR in syphilis resulting from overdiagnosis, unreasonable prescription of additional expensive therapy courses and numerous serologic examinations.

**Key words:** syphilis, seroresistance, diagnosis, repository penicillin preparations.

---

### Дані про автора:

**Радіонов Денис Володимирович**, зав. відділення дерматології, венерології та пухлин шкіри Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру  
91047, м. Луганськ, вул. Краснодонська, 14  
Тел./факс: +38 (0642) 50-70-37; (050)-620-11-88  
E-mail: r.d.v.@i.ua

О.О. Сизон

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

# Епідеміологія та взаємозалежність коморбідності артропатичного псоріазу і клінічного перебігу хвороби

**Мета роботи** — вивчити епідеміологію і взаємозв'язок патологічних шкірних, суглобових псоріатичних процесів із системними виявами або супутньою патологією, а також психічними характеристиками хворого з наступною розробкою конкретних рекомендацій щодо проведення діагностики для направлення пацієнтів до фахівця і організації лікування в разі супутньої патології.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано епідеміологічні показники захворюваності на псоріаз у Львівській області за останні два десятиліття; результати клінічного обстеження 141 хворого з артропатичним псоріазом (АП) на тлі псоріатичних шкірних виявів, серед яких у 19 (13,48 %) пацієнтів не було скарг на пошкодження кістково-суглобової системи на момент обстеження; дані історій хвороб окремої вибірки із 315 хворих на псоріаз, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом року. Всім хворим обсяг діагностичних заходів визначено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 8.05.2009 № 312. Хворим додатково проведено дослідження психосоматичного стану.

**Результати та обговорення.** Клінічний перебіг АП надзвичайно багатогранний, а глибина його вивчення ще на даному етапі недостатня. Отримані клінічні дані підтверджують, що за останніх майже 20 років кількість зареєстрованих випадків псоріазу у Львівській області збільшилася в 1,65 разу, а динаміка вперше виявленого дерматозу — на 60,83 %.

На основі окремої вибірки доведено, що захворюваність на псоріаз зросла у міських жителів чоловічої статі працездатного віку, що призводить до більш часті їх госпіталізації. У стаціонарних умовах частіше лікуються хворі з поширеними вульгарною формою псоріазу в прогресуючій стадії захворювання та АП зі сформованою кістковою патологією, в переважній більшості периферичних суглобів. Псоріатичні ураження суглобів у літньому віці створюють труднощі для встановлення діагнозу внаслідок наявності супутньої патології та вікових змін.

Доведено коморбідність АП та метаболічного синдрому, виявами якого є центральне ожиріння (до 42 %), атерогенна дисліпідемія (до 29,5 %), гіперглікемія і зниження толерантності до глюкози (до 32,7 %), артеріальна гіпертензія (до 37 %). Встановлено сильний кореляційний зв'язок як між депресією, так і тривожністю з АП від +0,6 до +0,9, яка вказує на те, що у хворих на АП порушено психоемоційний стан, який значною мірою залежить від тяжкості перебігу хвороби.

**Висновки.** Варіабельність клінічного перебігу АП, значна кількість форм, складні патогенез і лікування, супутня патологія створюють об'єктивні труднощі для діагностики та лікування хвороби. На нашу думку, домінуючою причиною збільшення рівня захворюваності, зокрема у Львівській області, була незадовільна соціально-економічна ситуація в Україні протягом останніх років. Рання діагностика АП та своєчасне виявлення або попередження супутніх системних виявів (серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому, дисліпідемії), а також депресивного стану пацієнта дасть змогу не тільки поліпшити стан здоров'я та якість життя хворих, а й матиме оптимальний соціально-економічний ефект.

На сучасному етапі необхідне розроблення конкретних практичних рекомендацій, які допоможуть дерматологам у виконанні двох ключових функцій при веденні пацієнтів з АП: здійсненні первинної та вторинної профілактики супутніх захворювань і пропаганді здорового способу життя.

## Ключові слова

Артропатичний псоріаз, епідеміологія, клінічний перебіг, коморбідність, кореляційний зв'язок.

Псоріаз — одна з найактуальніших дерматологічних проблем останнього десятиріччя. За даними Міжнародної федерації асоціацій псоріазу (International Federation of Psoriasis

Associations), поширеність псоріазу у світі становить 1,2–5 % у загальних популяціях, у середньому 3 % [1, 6, 7]. У західноєвропейських країнах рівень захворюваності на псоріаз перевищує

2 %, в інших країнах Європи — до 6 % (Ірландія — 5,5 %, Іспанія — 3,7 %, Швеція — 2,3 %, США та Канада — 2,2 та 4,7 % відповідно) [4, 7].

В Україні статистичні дані щодо захворюваності на псоріаз суттєво відрізняються від середніх показників у Європі та світі, оскільки протягом останніх десятиріч поширеність хвороби постійно зростала — від 114,8 на 100 тис. населення в 1994 році до 214,4 на 100 тис. населення у 2009 році [7].

Серед хворих на псоріаз показник частоти виявлення артропатичного псоріазу (АП) або псоріатичного артрити (ПсА) становить від 2,0 [10, 18] до 29,6 % [10, 13], за винятком двох досліджень з високою імовірністю систематичної похибки класифікації та вибірки, в яких повідомляється про поширеність 46 [10, 11] та 48 % відповідно [8, 10]. Поширеність ПсА в різних кліматичних зонах приблизно однакова і становить більше ніж 1/3 всіх випадків псоріазу. У 50–64 % пацієнтів шкірні вияви хвороби передують суглобовому синдрому, у 8–10,4 % ПсА розпочинається одночасно з ураженням шкіри, а в 15–25,6 % (переважно в дітей) дерматоз виявляється через рік після дебюту ПсА (латентний АП (ЛАП)) [1–3].

Сьогодні спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих на АП і в Україні. Це може бути викликано сукупністю кількох чинників: несприятлива екологічна ситуація в Україні, незадовільний рівень матеріально-побутових умов, що призводить до психоемоційного напруження хворого і, як наслідок, до зменшення періоду клінічної ремісії та частішого розвитку загострень дерматозу [7]. У 20–60 % пацієнтів патологічні процеси прогресують з розвитком кістково-суглобової деструкції, інвалідацією та значним погіршенням якості життя [1–4].

Як відомо, останнім часом особливий інтерес викликає питання залежності між псоріазом та супутніми захворюваннями, оскільки фахове ведення хворого на АП від його початкової стадії передбачає обстеження на предмет раннього виявлення супутнього захворювання для своєчасного лікування, а також запобігання патології. Такий комплексний підхід унеможливує вплив препаратів, які застосовують для лікування супутніх захворювань, на перебіг АП і навпаки. Водночас не існує єдиної думки про необхідність чи недоцільність призначення гепатопротекторів, седативних засобів у комплексному лікуванні АП.

Мета роботи — вивчити епідеміологію та взаємозв'язок патологічних шкірних, суглобових псоріатичних процесів із системними виявами чи супутньою патологією, а також психічни-

ми характеристиками хворого з подальшим розробленням конкретних рекомендацій щодо проведення діагностики для направлення пацієнтів до спеціаліста та організації лікування у разі супутньої патології.

## Матеріали та методи

Проаналізовано епідеміологічні показники захворюваності на псоріаз у Львівській області за останніх два десятиріччя; результати власного клінічного обстеження 141 проконсультованого хворого з АП; дані історій хвороб окремої вибірки із 315 хворих на псоріаз, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом року.

Епідеміологічні показники поширеності та зростання захворюваності на псоріаз у Львівській області вивчали за даними статистичного відділення Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру та окремо стаціонарного ІV відділення цього закладу.

Протягом 2010–2013 років клініко-лабораторне та додаткове обстеження пройшов 141 пацієнт з АП на тлі псоріатичної хвороби (ПХ), 19 (13,48 %) із цих хворих не мали скарг на пошкодження кістково-суглобової системи на час огляду. Обсяг діагностичних заходів хворих визначено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 8.05.2009 р. № 312. Діагноз АП верифікували за діагностичними критеріями Інституту ревматології РАМН [5]. Пацієнтів, що відповідали рекомендованим критеріям, було направлено до ревматолога для підтвердження попереднього діагнозу ПсА.

Окрема вибірка складалася з аналізу 315 історій хвороби пацієнтів із ПсА, які стаціонарно лікувалися в ІV відділенні Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру протягом року.

Психічні характеристики обстежених вивчали на підставі результатів діагностичної співбесіди, а отримані дані верифікували з використанням стандартизованих експериментально-психологічних методик визначення рівня невротичних змін за Вассерманом, рівня реактивної та особистої тривожності за Спілбергом—Ханіним, рівня самооцінки депресії за шкалою Зунге.

У роботі використано суперечливу на сьогодні термінологію: «псоріатична хвороба», «коморбідність». Терміни «псоріаз» та «псоріатична хвороба» рівною мірою представлені в наукових джерелах, і думки експертів з приводу їх правомірності не є одностайними. У цьому дослідженні вжито термін «псоріатична хвороба», запропонований у 1953 році А.Ф. Ухіним. На нашу думку, цей термін найповніше відображає про-



Рис. 1. Динаміка захворюваності на псоріаз у Львівській області

пес, оскільки шкірні вияви (псоріаз) є лише невеликою частиною захворювання, за якою приховано патологію суглобів (АП) та порушення систем організму (системні вияви). Тобто схематично ПХ можна представити як комбінацію трьох синдромів: ПХ = псоріаз (шкірний синдром) + АП (суглобовий синдром) + системні вияви (системний синдром).

В україномовній та російськомовній медичній літературі для визначення стану, що характеризується кількома захворюваннями з гострим та хронічним перебігом, використовують терміни «поєднана патологія», «комбінована патологія», «супутні» або «асоційовані» захворювання та стани. В англійській науковій літературі частіше вживаються терміни «коморбідні захворювання» або стани (comorbid diseases, comorbid conditions). Термін «коморбідність» (comorbidity) використовують для визначення одночасного ураження двох органів або систем організму чи двох захворювань. З та більше захворювань позначають термін «мультиморбідність», або «поліморбідність».

### Результати та обговорення

З 1995 року кількість зареєстрованих випадків псоріазу у Львівській області зростає з 3127 до 5144 у 2012 році, тобто в 1,65 разу, а динаміка вперше виявленого дерматозу збільшилася на 60,83% з різним показником виявлення захворювання в окремі роки. Серед осіб до 17 років загальна кількість виявлених випадків псоріазу за останніх 20 років збільшилася в 1,33 разу (1995 рік – 272, 2012 рік – 362). Слід зазначити також, що серед дітей спостерігається порівняно стабільна тенденція (123 та 126 випадків у 1995 і 2013 роках), проте кількість випадків протягом 1998–2005 років була удвічі меншою. Динаміку захворюваності відображено на рис. 1, 2.

Слід зазначити, що на тлі прогресуючої динаміки розвитку псоріазу неможливо представити динаміку АП. На нашу думку, ця проблема перш за все пов'язана з недосконалістю медико-статистичних систем, адже пацієнти з метою підтвердження чи встановлення інвалідності неодноразово переміщуються з дерматологічних стаціонарів у ревматологічні. В інших



Рис. 2. Динаміка вперше зареєстрованих випадків захворювання на псоріаз серед осіб до 17 років у Львівській області

Таблиця 1. Розподіл щорічної кількості хворих на псоріаз та ліжко-днів

Рік	Дорослі, хворі на псоріаз		Діти до 17 років, хворі на псоріаз	
	Уперше виявлені випадки	Загальна кількість	Уперше виявлені випадки	Загальна кількість
2003	289	7784	32	506
2004	276	7584	56	1321
2005	360	7960	65	1613
2006	385	8846	48	1176
2007	363	8315	63	1453
2008	345	7583	55	1232
2009	396	7730	63	1221
2010	447	8213	72	1208
2011	432	8257	73	1382
2012	447	8160	92	1687

випадках діагноз під час виписки не відповідає попередньому, оскільки згідно з нормативними документами в повсякденній практиці для встановлення діагнозу АП дерматологи використовують класифікаційні ознаки та діагностичні критерії ПсА Асоціації ревматологів України 2004 року. В основу цих критеріїв покладено розробки професора В.В. Бадокіна (1985), що передбачає розгляд суглобового синдрому ПХ у разі рентгенологічно виявлених кісткових змін, не враховуючи псоріатичну ентезопатію, що в дослідженнях останніх років визначається як початкова стадія розвитку АП [5]. Дискусійність щодо даних статистичної обробки АП зумовлена й тим, що для опису одного і того самого патологічного суглобового процесу вживалася різна термінологія: «артропатичний псоріаз», «псоріатична артропатія», «псоріатичний артрит», «псоріатична остеоартропатія». Перелічені патологічні суглобові процеси мають різні клініко-анатомічні вияви.

Епідеміологію псоріатичної хвороби точніше простежено в IV відділенні Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. Вибір закладу пов'язаний з можливістю надання спеціалізованої дерматовенерологічної допомоги як міському, так і сільському населенню різних вікових категорій, зокрема й дітям. Окрім того, більшість обстежених перебували під спостереженням на базі цього відділення.

Вибірка складалася з хворих, які проходили стаціонарне лікування протягом останніх 10 років. Аналізували загальну кількість пацієнтів, у тому числі і дітей, та ліжко-днів (табл. 1).

Як видно з табл. 1, спостерігається чітка тенденція лише до збільшення динаміки поширеності псоріазу. У вужчій вибірці рівень захворюваності серед дорослих зріс приблизно в 1,55 разу. Такий показник поширеності псоріазу спостерігався і у Львівській області загалом за дослідний період (частота виявлення дерматозу зросла в 1,64 разу). Проте серед дітей рівень захворюваності у вужчій вибірці зріс приблизно в 2,88 разу порівняно з відповідною загальною вибіркою (частота виявлення дерматозу зросла в 1,33 разу). Це послугувало додатковим підтвердженням припущення про особливості перебігу дерматозу залежно від географічного положення регіону навіть у межах однієї області, тенденції до «омолодження» псоріазу.

Окрім того, додатково проведено аналіз клінічного огляду 315 хворих на псоріаз, які проходили стаціонарне лікування з 1 січня до 30 вересня 2008 року (період найбільшого показника захворюваності за останніх 20 років у Львівській області), з них 25 осіб — повторно, 290 — первинно (рис. 3, 4).

У вибірці для отримання достовірних результатів не включено хворих, які кілька разів проходили стаціонарне лікування з метою підтвердження групи інвалідності. Серед хворих осіб чоловічої статі було 221, жіночої — 94, з них дітей 34 (15 дівчат та 19 хлопців). Середній вік жінок становив 38,54 року, дівчаток — 13,67 року; чоловіків — 39,94 року, хлопчиків — 12,63 року. Таким чином, хворих чоловічої статі, які лікувалися стаціонарно, було більше в 2,5 разу, ніж осіб жіночої статі. Вищий рівень захворюваності серед дорослого населення порівняно з дітьми.

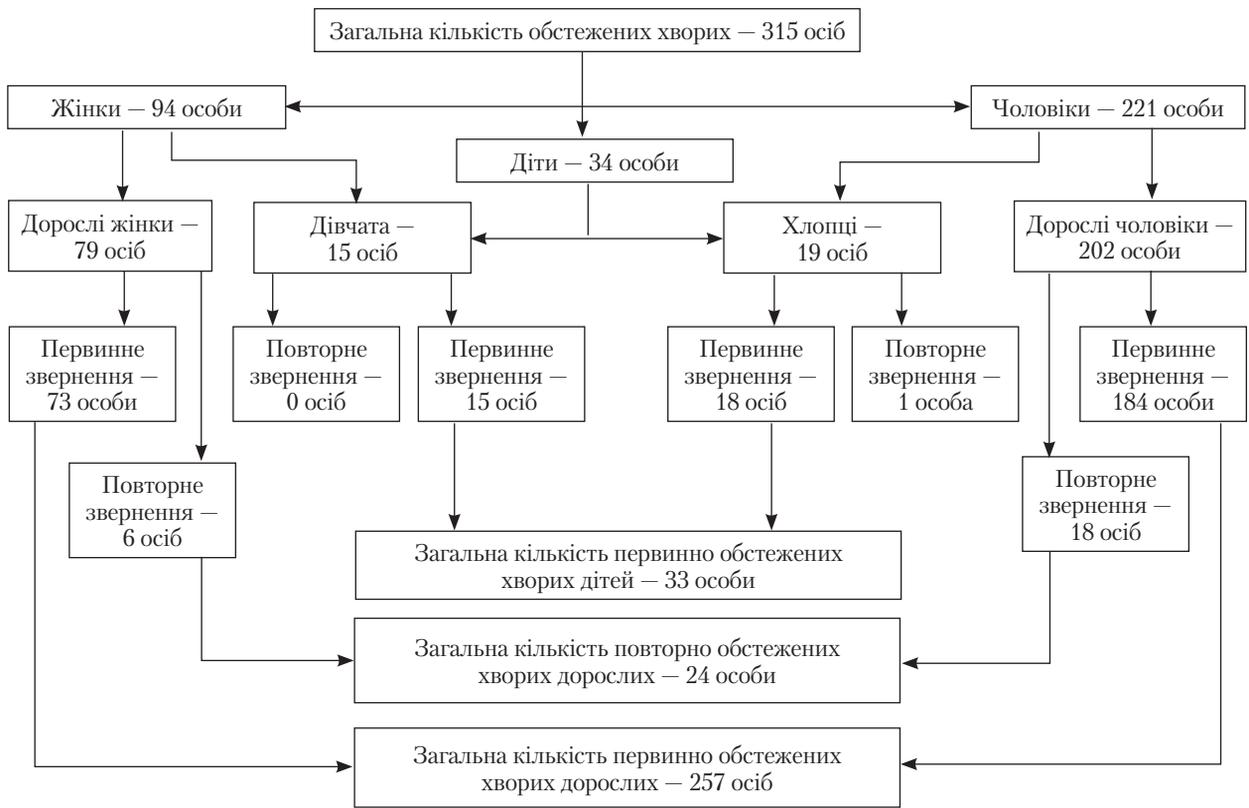


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за кількістю, статтю та частотою звернень

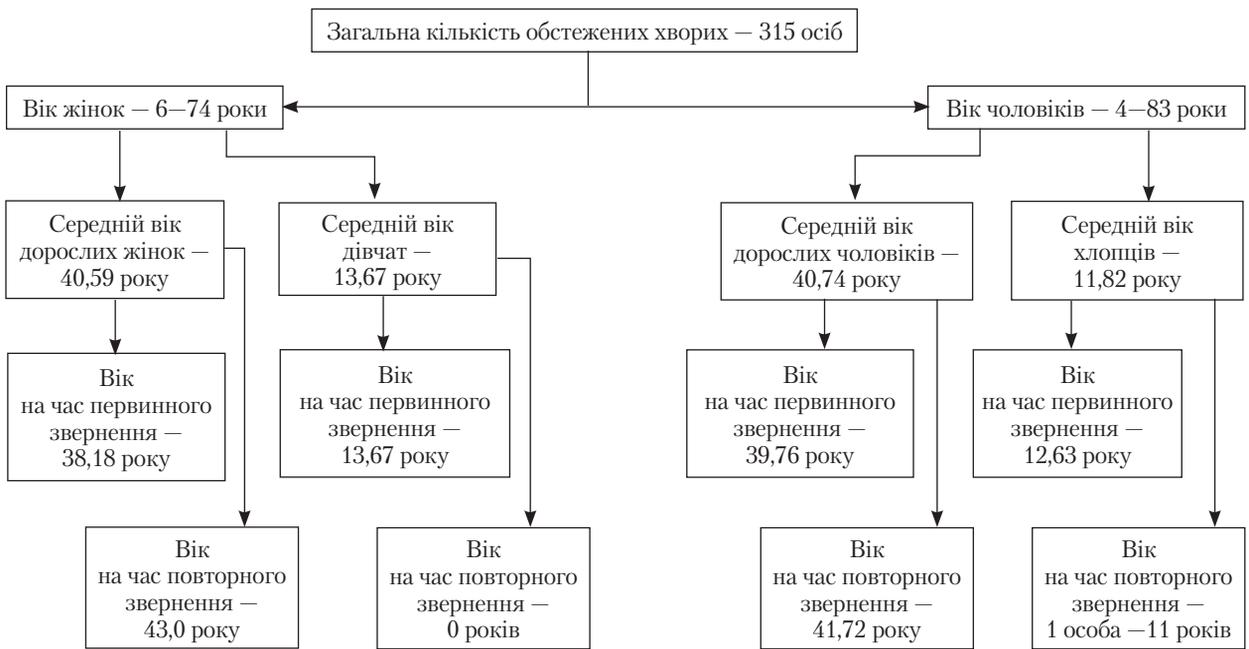


Рис. 4. Розподіл пацієнтів за віком, статтю та частотою звернень

Кількість хворих хлопців дещо більша за кількість дівчат, але порівняно з дорослими дівчата становлять 1/5 загальної кількості жінок, хлопці – 1/11 загальної кількості чоловіків.

Кількість хворих дорослих, які звернулися первинно, більша за кількість хворих, які звернулися повторно, приблизно в 10,7 разу. Кількість первинних випадків серед чоловіків більша за

кількість первинних випадків серед жінок приблизно в 2,5 разу. Показник серед дітей був меншим, ніж серед дорослих, майже у 8 разів. Повторних випадків було більше серед дорослих, а серед дітей повторно захворів лише 1 хлопчик.

Серед осіб, які повторно лікувалися у стаціонарі, також переважали чоловіки — в 2,5 разу більше, ніж жінок. Такі дані можна пояснити неретельним виконанням чоловіками порад лікаря, порушенням режиму (вживання алкоголю, куріння, емоційні переживання у зв'язку з утратою роботи).

Серед хворих мешканців міста було удвічі більше, ніж мешканців села. Кількість хворих чоловіків під час як первинного звернення, так і повторного приблизно в 2–3 рази перевищувала кількість хворих жінок незалежно від місця проживання. Кількість первинних хворих чоловіків у місті менша, ніж у селі. Проте частота повторних звернень міських мешканців чоловічої статі майже в 3 рази більша порівняно з сільськими чоловіками, що свідчить про частішу стаціонарну допомогу мешканцям міста. Можливо, що самолікування рекламними засобами призводить до резистентних форм псоріазу та збільшення площі ураженої шкіри.

За соціальним станом обстежені хворі розподілилися так: працюючі — 117 (37,14 %) хворих на ПХ, учні — 51 (16,19 %). Непрацюючих було 147 (46,67 %), серед них 27 (8,57 %) пенсіонерів, 32 (10,16 %) інваліди. Однак спостерігалася тенденція до збільшення кількості хворого дорослого працюючого населення порівняно з відповідними непрацюючими. Цікаво, що найменше хворих на псоріаз було серед пенсіонерів та інвалідів. Можливо, визначальним у цій ситуації став соціально-економічний фактор.

Серед обстежених шкідливі звички мали 134 (42,54 %) хворих: куріння — 132 (41,91 %), зловживання алкоголем — 23 (7,30 %).

У найбільшій кількості хворих виявлено бляшкову форму вульгарного псоріазу — 246 (78,09 %).

АП спостерігався найчастіше у пацієнтів віком 40–50 років з однаковою частотою ураження жінок та чоловіків. Клінічні вияви АП і його перебіг були надзвичайно різноманітними. У 42 (95,5 %) хворих на АП встановлено ураження периферичних суглобів, переважно поліартикулярний варіант перебігу з ураженням суглобів кистей та зап'ястків. У 2 (4,5 %) випадках визначалися аксілярні ураження скелета, хоча в одному з них спостерігалися ураження як периферичних суглобів, так і хребта, але домінували перші.

Більшість пацієнтів мали чітко сформований тип псоріазу: зимовий — 257 (81,59 %) осіб; весняно-літній — 52 (16,51 %), змішаний — 6

(1,90 %). Хворих було госпіталізовано у зв'язку з прогресуванням хвороби — 210 (66,67 %) осіб, поширеним ураженням шкіри в стаціонарній стадії — 98 (31,11 %), торпідністю до лікування — 7 (2,22 %).

Отже, згідно з даними IV відділення Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, захворюваність на псоріаз зростає у міських мешканців чоловічої статі працездатного віку, що призводить до більш частого їх госпіталізації. У стаціонарних умовах частіше лікуються хворі з поширеною вульгарною формою псоріазу в прогресуючій стадії захворювання та АП зі сформованою кістковою патологією в переважній більшості периферичних суглобів, тобто з підтвердженим рентгенологічно діагнозом. Псоріатичне ураження суглобів у літньому віці створює труднощі для встановлення діагнозу внаслідок супутньої патології та вікових змін і потребує коректного медикаментозного лікування. Спостерігаються тенденції до «омолодження» псоріазу.

Отримані клінічні дані підтверджують, що за останніх майже 20 років кількість зареєстрованих випадків псоріазу у Львівській області зростає та збільшилася динаміка випадків уперше виявленого дерматозу. На нашу думку, визначальною у цій ситуації була незадовільна соціально-економічна ситуація в Україні. Окрім того, варіабельність клінічного перебігу, значна кількість форм, складний патогенез, неоднозначність терапевтичних утручань та їх розмаїття, супутня патологія створюють об'єктивні труднощі для діагностики та лікування псоріазу.

Аналіз особливостей клінічного перебігу та форм АП у обстежених продемонстрував його переважання у пацієнтів чоловічої статі (108 (76,60 %) порівняно з 33 (33,40 %) — жіночої) з тривалістю захворювання від 1 міс до 27 років. Середній вік хворих становив  $(46,7 \pm 3,18)$  року (в чоловіків —  $42,6 \pm 1,52$ , у жінок —  $51,0 \pm 1,68$ ). 115 (81,56 %) пацієнтів були працездатного віку, причому 46 % з них мали групу інвалідності з приводу цієї хвороби, що свідчить про їх соціальну неадаптованість. У 87 хворих спостерігався перебіг середньої тяжкості АП, у 26 (61,70 %) випадках встановлено тяжкий безперервно рецидивуючий характер захворювання. На спадковість ПХ вказували 27 (19,15 %) пацієнтів.

У більшості хворих переважали поширені форми псоріазу: 106 (75,17 %) — поширений бляшковий псоріаз, 22 (15,6 %) — псоріатична еритродермія, 2 (1,41 %) — ексудативно-пустульозний псоріаз. Прогресивну стадію псоріазу діагностовано у 117 (82,97 %) хворих, у інших пацієнтів — стаціонарну. Слід зазначити, що на

відміну від окремої вибірки в більшості випадків АП у прогресивній стадії з недиференційованою формою спостерігався в осіб працездатного віку із групою інвалідності з приводу цієї хвороби. Окрім того, хворі через необізнаність щодо етіопатогенезу АП та його перебігу нерідко не звертали уваги на початкові вияви хвороби і зазвичай пов'язували їх зі змінами метеорологічних умов чи наслідками важкої фізичної праці. Тому перші ознаки АП здебільшого виявлялися стаціонарно під час звернення з черговим загостренням псоріазу або вже при сформованій кістко-суглобовій патології.

У дебюті одночасне ураження шкіри та суглобів встановлено у всіх пацієнтів. У 2 (1,41 %) хворих початок ПХ в анамнезі супроводжувався виявами суглобових уражень, а через 1–2 роки приєдналися ураження шкіри. В інших хворих (98,59 %) шкірний синдром ПХ передував суглобовому. У 121 (85,82 %) пацієнта переважала змішана форма псоріазу, зимову форму мали 20 (14,18 %) пацієнтів.

Хворі з достовірним діагнозом АП у ході спостереження найчастіше мали такі скарги: біль та скутість рухів суглобів кистей рук – 78,72 %; біль та скутість рухів у середніх суглобах – 16,28 %; біль і ранкова скутість у крижовому відділі хребта – 5 %; біль у ділянці п'яток – 53 %; псоріатичні висипання – 100 %; ураження нігтів – 73,05 %; запально-ціанотичний колір, набряк шкіри над ураженими суглобами – 95 %, погіршення самопочуття та сну – 100 %; дратливість – 95 %.

Асиметричний периферичний артрит діагностовано у 134 (95,04 %) хворих з АП, зокрема у 23 (16,3 %) – ураження середніх суглобів. Дактиліт («палець-сосиска») спостерігали у 38 % пацієнтів, а раннє залучення у патологічний процес великого пальця стопи – у 9 %. У жінок частіше виявляли ураження дистальних та проксимальних з'єднань пальців кистей, колінних і клубово-стегнових суглобів, а для чоловіків був характерним розвиток сакроілеїту.

Моноолігоартритичний варіант АП виявлено в 62 (44 %) випадках. Найчастіше спостерігали асиметрично уражені великі або середні суглоби, іноді в поєднанні з ураженням I–II дистальних міжфалангових суглобів або з дактилітом. Серед обстежених з моноолігоартритичним типом ураження у 18 % пацієнтів встановлено гідрартроз. Причому в одного хворого спостерігали масивний випіт у колінному суглобі без локальної гіперемії, гіпертермії і шкірних псоріатичних елементів на момент обстеження. Деструктивний артрит I міжфалангового суглоба стопи виявлено у 3 (2,48 %) випадках АП з моноолігоартритичним перебігом.

При різних формах АП у 103 (73,05 %) випадках встановлено псоріатичне ураження нігтів у вигляді поперечних та поздовжніх бороздок, піднігтьового гіперкератозу, оніхолізу, симптомів «наперстка», «масляних плям», що свідчить про тісний взаємозв'язок оніходистрофій та виявів псоріатичного ураження суглобів. У 38 % хворих на АП із залученням у патологічний процес нігтьових пластин виявлено мікотичне ураження.

Отримано дані про поширеність і ступінь взаємозв'язку виявлених при АП супутніх захворювань з активністю патологічного суглобового псоріатичного процесу. Системні вияви хвороби різного генезу або супутню патологію встановлено у 86 хворих обстежених, що становить 60,99 % загальної кількості пацієнтів. У багатьох випадках виявлено зв'язок з однією чи кількома супутніми патологіями та АП. У процесі обстеження в 24 (17,02 %) осіб виявлено захворювання органів травлення (хронічні форми гастродуоденіту, неспецифічного коліту, гепатохолецистопанкреатит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки); у 47 (33,33 %) пацієнтів – захворювання серцево-судинної системи (стенокардія спокою та напруження, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба I–II ступеня), що в 75 % випадків поєднувалися з ожирінням I–II ступеня; у 13 (9,22 %) пацієнтів – цереброваскулярну патологію (вегетосудинна дистонія, остеохондроз); у 5 (3,55 %) пацієнтів – захворювання дихальної системи (хронічні форми бронхіту); у 5 (4,13 %) пацієнтів – сечостатевої системи (пієлонефрит, сечокислий діатез, цистит).

Артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця реєстрували найчастіше у випадках серцево-судинної патології при АП, з поширеністю, відповідно від 2,6 до 37 % та від 7,8 до 29,6 % залежно від форми патологічного псоріатичного суглобового процесу, віку хворого. Реєструвалися випадки стенокардії (до 5,2 %) та захворювань периферичних кровоносних судин (до 4,7 %). Доведено найбільше виражений прямий корелятивний взаємозв'язок (від +0,8 до +0,9) у прогресуючій стадії дерматозу та АП з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та захворюваннями периферичних кровоносних судин і стенокардією (від +0,7 до +0,8).

Симптоми серцево-судинних захворювань (ССЗ) зазвичай є гострими чи такими, що призводять до інвалідизації хворого. Оскільки серед хворих на АП поширеність ССЗ вища, ніж у загальній популяції, дерматологам відведено ключову роль у своєчасному виявленні патології, веденні та направленні до спеціаліста пацієнтів з ССЗ або ризиком ССЗ через шкідливі звички.

Випадки надмірної маси тіла найчастіше спостерігалися при АП середньої тяжкості та тяжкій формі захворювання і становили 37–42 %, а ожиріння I–II ступеня – 20–32 %. Встановлено кореляційний зв'язок між ожирінням та АП при легкій формі ПХ у межах від +0,6 до +0,7, а при тяжкій – від +0,8 до +0,9. У всіх цих хворих виявлялася дисліпідемія (ДЛ), ступінь вираженості якої залежав від форми АП. Поширеність ДЛ (підвищений рівень тригліцеридів та зниження рівня холестеролу, ліпопротеїди високої щільності) при легкій формі АП становила 21,1–21,3 %, а при тяжкій формі – від 27,0–29,5 % залежно від стадії дерматозу. Доведено найбільше виражений прямий корелятивний взаємозв'язок (до +0,9) між ДЛ і ожирінням при прогресивній стадії дерматозу та функціональній недостатності АП II–III ступеня.

Частота реєстрації цукрового діабету (ЦД) або зниження толерантності до глюкози коливалась у межах від 2,1 до 32,7 % залежно від ступеня тяжкості АП, надмірної маси тіла з найсильнішим одновекторним корелятивним взаємозв'язком від (+0,6) до (+0,7).

У 67 % випадків АП середньої тяжкості з тривалістю захворювання понад 5 років в анамнезі реєструвалися ЦД або зниження толерантності до глюкози, АГ, надмірна маса тіла, ДЛ, що було підставою направляти хворих до спеціаліста з підозрою на метаболічний синдром (МС).

На нашу думку, за характером деякі супутні захворювання, особливо ті, які переважають, могли вплинути на тяжкість перебігу АП, скорочення періоду клінічної ремісії та на аналіз результатів статистичної обробки даних лабораторно-інструментального обстеження, зокрема патологію травного каналу, зміни серцево-судинної системи. Згідно з даними анамнезу, 15 (10,87 %) хворих вказували на зв'язок загострень хронічних запальних захворювань кишечника (ЗЗК) і спалахів псоріатичного процесу та навпаки. На час обстеження у 7 (5,07 %) осіб спостерігалось загострення хронічної патології печінки, підшлункової залози, жовчного міхура. У 2 випадках поєднувалися пустульозний псоріаз, псоріатичний моно- та олігоартрит з домінуючим ураженням великих суглобів, зокрема колінних, на тлі запалення кишечника. Можна припустити, що цей патологічний стан шкіри та опорно-рухового апарату зумовлені автоінтоксикацією внаслідок поглинання мікробних антигенів з кишечника, що свідчить про взаємозв'язок хвороб шкіри, суглобів та кишечника.

Незалежно від етіопатогенних чинників дерматологи мають усвідомлювати, що багато хто з пацієнтів відчуває несприйняття суспільством й

відторгнення через зовнішні вияви псоріатичних уражень. Вплив на якість життя може бути різного ступеня і залежить як від віку, в якому почала розвиватися хвороба, так і зовнішніх виявів утворень [10, 12].

Результати дослідження показали, що психоемоційний стан хворих на початку розвитку АП, у стадії ремісії шкірного і сформованого деформівного ПсА та здорових людей суттєво відрізнявся: невротизація у хворих з АП –  $71,3 \pm 0,4$ ; у стадії ремісії шкірного та сформованого деформівного ПсА –  $56,4 \pm 0,2$ , у здорових –  $4 \pm 0,1$ ; реактивна тривожність –  $49 \pm 0,3$ ;  $30 \pm 0,5$  та  $7,8 \pm 0,2$  відповідно; особиста тривожність –  $79,9 \pm 0,9$ ;  $54,1 \pm 0,1$  та  $7,3 \pm 0,5$  відповідно. Показники якості життя були такими: фізична активність –  $37,2 \pm 0,4$ ;  $41,8 \pm 0,3$  у хворих та  $96,2 \pm 1,2$  у здорових; соціальна активність –  $28,7 \pm 1,9$ ;  $39,7 \pm 1,25$  у хворих та  $86,9 \pm 0,3$  у здорових; показник психічного здоров'я –  $30,24 \pm 1,7$ ;  $34,3 \pm 1,4$  та  $58,9 \pm 1,4$  відповідно. Виявлена в нашому дослідженні поширеність депресії становила від 19 до 71 %, тривожності – від 16 до 45 %. Встановлено сильний кореляційний зв'язок як між депресією, так і тривожністю з АП, зокрема при легкій формі ПсХ – від +0,6 до +0,7, а при тяжкій – від +0,8 до +0,9.

Наведені показники свідчать про те, що у хворих на АП порушений психоемоційний стан, який значною мірою залежить від перебігу хвороби. Прогресивний АП з вираженим больовим синдромом, стійкий деформівний ПсА впливає на вираженість психоемоційного стану пацієнтів, перешкоджає у суспільній адаптації, реалізації себе як індивідуума, особливо при сформованій деформівній патології опорно-рухового апарату та вираженій його функціональній недостатності.

Несприйняття хворого суспільством суттєво корелює з психологічним пригніченням та рівнем депресії [10, 17]. Як наслідок, АП може негативно позначитися на самосприйнятті хворого, його самооцінці та емоційній стабільності [10, 16]. Більше того, невдале лікування може призводити до поглиблення депресії і відмови від дотримання приписів щодо лікування.

Таким чином, використання шкали тривожності та депресії у попередній діагностиці і їх систематичне використання щодо всіх пацієнтів із псоріазом може сприяти ранньому виявленню захворювання і запобігати прогресуванню супутньої психічної патології до її тяжких форм, при яких вдале лікування й одужання значно менше імовірні.

Існує припущення, що негативний вплив псоріазу на якість життя хворого може призводити до тютюнокуріння, перешкоджати відмові від цієї шкідливої звички [9, 15, 19] або ставати при-

чиною зловживання алкоголем. Деякі автори припускають, що куріння діє як чинник, що спотворює зв'язок між вживанням алкоголю та псоріазом. На користь цієї гіпотези свідчить той факт, що на сьогодні в жодному з досліджень не виявлено ризику розвитку псоріазу в колишніх алкоголезалежних або зв'язку між псоріазом та тривалістю вживання алкоголю [10, 14]. Незалежно від реальних механізмів розвитку хвороби, враховуючи негативний вплив на якість життя цих звичок, дерматологічний кабінет є належним місцем для донесення до пацієнта настанови стосовно їх шкідливості для здоров'я.

У дослідженні курцями вважали тільки тих, хто курив на його початок, тому поширеність цієї шкідливої звички становила до 58,3 % (82 особи). Найсильніший зв'язок простежувався у госпіталізованих хворих на АП середньої тяжкості і становив +0,7.

Неоднаковість відповідей пацієнтів з АП щодо частоти вживання ними алкоголю на момент обстеження за результатами опитувальника (індекс недієздатності при псоріазі (Psoriasis Disability Index)), впливу захворювання на якість життя пацієнта утруднювала порівняння. Встановлено поширеність на рівні 5,7–23 % хворих на АП, що вживали більше однієї порції на день. Утім, цей зв'язок виявився слабшим або таким, що не досягає значущості, навіть з багатоваріантним аналізом з поправкою на тютюнокуріння.

Коморбідність АП поряд з іншими факторами може виступати ендogenousним тригером загострень ПХ або впливати на її перебіг. До таких факторів, з різними рівнями доказовості причинно-наслідкового зв'язку, ми зарахували: інфекційні захворювання; психосоматичні/соматопсихічні фактори, стрес; метаболічні порушення (окрім зазначеного метаболічного синдрому, гіпокальціємії); лікарські засоби (антагоністи β-адренорецепторів, інтерферони, антагоністи АПФ); шкідливі для здоров'я речовини (алкоголь, нікотин, побутова хімія).

Отримані клінічні дані підтверджують припущення деяких дослідників про певний вплив територіального місця проживання, вираженої коморбідності, умов життя та праці на розвиток АП. На нашу думку, у таких пацієнтів розвиваються дезадаптаційні синдроми внаслідок підвищеної реактивності до змін метеорологічних, фізичних чи психічних факторів, що можна вважати провідним патогенетичним чинником розвитку ПХ, її загострення чи рецидиву, а також

однією з причин уражень опорно-рухового апарату в таких хворих.

## Висновки

Протягом останніх десятиріч спостерігається епідеміологічне зростання захворюваності на АП, особливо з тяжким клінічним перебігом, дискусійними характеристиками, торпідністю до рекомендованої терапії, вираженими ускладненнями чи коморбідністю, що своєю чергою вимагає удосконалення критеріїв діагностики та медичної статистики АП у стаціонарах дерматологічного профілю. В ідеалі роль дерматолога має полягати в оцінюванні стану пацієнта з АП і проведенні попередньої діагностики інших супутніх захворювань з подальшим направленням до відповідного спеціаліста для уточнення діагнозу, лікування та контрольних обстежень. Під час роботи з пацієнтом, який вже має супутню патологію, дерматолог повинен наголосити на важливості дотримання призначеного лікування, протоколу контрольних обстежень та здорового способу життя.

ПХ часто поєднується з деякими іншими соматичними захворюваннями, що може бути пов'язано з певними патогенетичними механізмами, характерними як для ПХ, так і цих соматичних захворювань.

Доведено коморбідність АП та запальних уражень кишечника, метаболічного синдрому, виявами якого є центральне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія та зниження толерантності до глюкози, артеріальна гіпертензія. Незважаючи на те, що термін «метаболічний синдром» останніми роками зазнає перегляду, лікар повинен враховувати можливі фактори коморбідності ПХ і виявляти ураження систем організму (серцево-судинної, травної, ендокринної тощо).

Корекція ендogenousних тригерних факторів може відігравати провідну роль у терапії ПХ, оскільки вони виступають додатковими факторами обтяження перебігу та загострення захворювання.

Отже, рання діагностика АП та своєчасне виявлення (чи запобігання) супутніх системних виявів ССЗ, ЗЗК, МС, а також депресивного стану пацієнта дасть змогу не лише покращити стан здоров'я та якість життя хворих, а й оптимально розпоряджатися наявними ресурсами.

На сучасному етапі вкрай необхідним є розроблення конкретних практичних рекомендацій, які допоможуть дерматологам у виконанні двох ключових функцій під час ведення пацієнтів з АП: здійснення первинної і вторинної профілактики супутніх захворювань та пропаганда здорового способу життя.

## Список літератури

1. Бадюкин В.В. Псориатический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 82–90.
2. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз, псориатическая артропатия. — [3-е изд., доп.]. — М.: Мед. Пресс-информ, 2005. — 272 с.
3. Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізми розвитку псориазного артриту // Укр. терапев. журн. — 2010. — № 2. — С. 101–106.
4. Кваша В.П. Псориазный артрит (питання генезису, діагностики та лікування): автореф. дис. ...д-ра мед. н., спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія». — Харків, 2007. — 33 с.
5. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. — 2004. — 156 с.
6. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориатический артрит. — М., 2007. — 306 с.
7. Псориаз: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах Код МКХ-10: L40— Псориаз // Робоча версія № 4 pre-final. — К., 2013. — 218 с.
8. Alenius G., Stenberg B., Stenlund H. et al. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire // Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 2577–2582.
9. Bo K., Thoresen M., Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults // Dermatology. — 2008. — Vol. 216. — P. 40–45.
10. Dauden E., Castaneda S., Suarez C. et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis // JEADV. — 2013. — Vol. 27. — P. 1387–1404.
11. Ejaz A., Iftikhar A., Iftikhar N. Patterns of psoriatic arthritis // Coll. Physicians Surg. — 2009. — Vol. 19. — P. 553–556.
12. Kimball A., Jacobson C., Weiss S. et al. The psychosocial burden of psoriasis // Clin. Dermatol. — 2005. — Vol. 6. — P. 383–392.
13. Miele L., Vallone S., Cefalo C. et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 51. — P. 778–786.
14. Naldi L. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study / L. Naldi, L. Peli, F. Parazzini // Arch. Dermatol. — 1999. — Vol. 135. — P. 1479–1484.
15. Plotnikoff N., Faith R., Murgu A. et al. Cytokines: Stress and Immunity // Second Edition. — CRC. — 2006. — 405 p.
16. Russo P., Ilchef R., Cooper A. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review // Australas J. Dermatol. — 2004. — Vol. 45. — P. 155–160.
17. Van Voorhees A., Fried R. Depression and quality of life in psoriasis // Postgrad Med. — 2009. — Vol. 121. — P. 154–161.
18. Wu Y., Mills D., Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities // J. Drugs Dermatol. — 2008. — Vol. 7. — P. 373–377.
19. Zhang X., Wang H., Wang, Te-Shao H. et al. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients // Dermatol. — 2002. — Vol. 41. — P. 659–662.

О.О. Сизон

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## Эпидемиология и взаимозависимость коморбидности артропатического псориаза и клинического течения болезни

**Цель работы** — изучить эпидемиологию и взаимосвязь патологических кожных, суставных псориазных процессов с системными проявлениями или сопутствующей патологией, а также психическими характеристиками больного с последующей разработкой конкретных рекомендаций по проведению диагностики для направления пациентов к специалисту и организации лечения в случае сопутствующей патологии.

**Материалы и методы.** Проанализированы эпидемиологические показатели заболеваемости на псориаз во Львовской области за последние два десятилетия; результаты клинического обследования 141 больного с артропатическим псориазом (АП) на фоне псориазных кожных проявлений, среди которых у 19 (13,48 %) пациентов не было жалоб на повреждение костно-суставной системы на момент обследования; данные историй болезней отдельной выборки из 315 больных псориазом, находившихся на стационарном лечении в течение года. Всем больным объем диагностических мероприятий определен согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 8.05.2009 № 312. Больным дополнительно проведено исследование психосоматического состояния.

**Результаты и обсуждение.** Клиническое течение АП чрезвычайно многогранное, а глубина его изучения еще на данном этапе недостаточна. Полученные клинические данные подтверждают, что за последние почти 20 лет количество зарегистрированных случаев псориаза во Львовской области увеличилось в 1,65 раза, а динамика впервые выявленного дерматоза — на 60,83 %.

На основе отдельной выборки доказано, что заболеваемость псориазом возросла у городских жителей мужского пола трудоспособного возраста, что приводит к более частой их госпитализации. В стационарных условиях чаще лечатся больные с распространенными вульгарной формой псориаза в прогрессирующей стадии заболевания и АП со сформированной костной патологией, в подавляющем большинстве периферических суставов. Псориазные поражения суставов в пожилом возрасте создают трудности для установления диагноза вследствие наличия сопутствующей патологии и возрастных изменений.

Доказана коморбидность АП и метаболического синдрома, проявлениями которого являются центральное ожирение (до 42 %), атерогенная дислипидемия (до 29,5 %), гипергликемия и снижение толерантности к глюкозе (до 32,7 %), артериальная гипертензия (до 37 %). Установлена сильная корреляционная связь как между депрессией, так и тревожностью с АП от +0,6 до +0,9, которая указывает на то, что у больных АП нарушено психоэмоциональное состояние, которое в значительной мере зависит от тяжести течения болезни.

**Выводы.** Вариабельность клинического течения АП, значительное количество форм, сложные патогенез и лечение, сопутствующая патология создают объективные трудности для диагностики и лечения болезни. По нашему мнению,

доминирующей причиной увеличения уровня заболеваемости, в частности во Львовской области, была неудовлетворительная социально-экономическая ситуация в Украине на протяжении последних лет. Ранняя диагностика АП и своевременное выявление или предупреждение сопутствующих системных проявлений (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, дислипидемии), а также депрессивного состояния пациента позволит не только улучшить состояние здоровья и качество жизни больных, но и будет иметь оптимальный социально-экономический эффект.

На современном этапе необходима разработка конкретных практических рекомендаций, которые помогут дерматологам в выполнении двух ключевых функций при ведении пациентов с АП: осуществление первичной и вторичной профилактики сопутствующих заболеваний и пропаганда здорового образа жизни.

**Ключевые слова:** артропатический псориаз, эпидемиология, клиническое течение, коморбидность, корреляционная взаимосвязь.

O.O. Syzon

*Danylo Galytsky Lviv National Medical University*

## Epidemiology and association between comorbidity of arthropathic psoriasis and clinical course of the disease

**Purpose** – to examine the epidemiology and the relationship of pathological skin, psoriatic joint processes with systemic manifestations or comorbidities and mental characteristics of the patient with the following development of specific recommendations for the diagnosis for referral to a specialist and organization of treatment in case of comorbidity.

**Materials and methods.** The following data has been analysed: epidemiologic evidence concerning the prevalence of psoriasis in Lviv region over the past two decades; clinical examination data for 141 patients with arthropathic psoriasis (AP) with the underlying psoriatic skin manifestations, among whom 19 (13.48 %) patients had no complaints of any disorders in the skeleton or joints as of the examination date; and a sample of 315 case histories of in-patients with psoriasis treated during a year. All these patients underwent diagnostic procedures as set out in the Order N 312 issued by the Ministry of Public Health of Ukraine on 8 May 2009. Additionally, the patients had their psychosomatic status evaluated.

**Results and discussion.** The clinical course of AP is extremely many-faceted and has not yet been studied sufficiently. According to the clinical evidence, the number of psoriasis patients registered in Lviv region has grown by 1.65 times over the past 20 years, while the prevalence of newly detected dermatosis has increased by 60.83 %. Based on a special sample studied, the prevalence of psoriasis in males of working age belonging to urban population has grown, resulting in a more frequent hospitalization of such patients. Among in-patients prevail those with a vulgar form of psoriasis at the progressing stage of disease and AP with pathologic bone formations, primarily affecting the peripheral joints. Psoriatic joint disorders in elderly patients are difficult to diagnose due to associated pathologies and age-related changes. Comorbidity between metabolic syndrome and AP has been demonstrated, with such metabolic syndrome manifestations as abdominal obesity (about 42 %), atherogenic dyslipidemia (about 29.5 %), hyperglycaemia with impaired glucose tolerance (about 32.7 %), and arterial hypertension (about 37 %). A strong correlation has been found between depression / anxiety and AP (between +0.6 and +0.9) indicating psychoemotional disturbances in patients with AP that are strongly associated with the severity of the disease course.

**Conclusions.** A wide variability of the AP presentation, a large number of the disease forms, difficult pathogenesis and treatment, and existing concomitant pathologies impose specific difficulties in terms of diagnosis and management. We view upon a poor social and economic situation in Ukraine over the past years as the major cause of the growing incidence rate, particularly in Lviv region. Early AP diagnosis and timely detection or prevention of comorbid systemic conditions (cardiovascular diseases, metabolic syndrome, dyslipidemia) as well as patient's depressive state will allow us to improve the health and lifestyle of patients and bring an optimal socio-economic effect. Hence there is an urgent need in specific clinical practice guidelines aimed at assisting dermatologists in carrying out their two key functions in managing patients with AP, i. e. primary and secondary preventive treatment of associated diseases and promoting a healthy lifestyle among patients.

**Key words:** arthropathic psoriasis, epidemiology, clinical course, comorbidity, correlation.

### Дані про автора:

**Сизон Орія Орестівна**, доц. кафедри поліклінічної справи, сімейної медицини та дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (095) 440-79-75

А.Д. Дюдюн, Н.М. Колева, Л.Х. Алі  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## Інтегральна роль урогенітальних інфекцій у розвитку артропатичного псоріазу

**Мета роботи** — визначити частоту виявлення урогенітальних інфекцій (УГІ) у хворих на артропатичний псоріаз (АП) та її вплив на перебіг основного патологічного процесу.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 120 хворих на АП (52 жінки та 68 чоловіків) віком від 25 до 67 років, середній вік становив  $(43,8 \pm 5,2)$  року. Клінічну характеристику пацієнтів складено з урахуванням основного захворювання, зокрема зверталася увага на шкірні та суглобні клінічні вияви псоріазу, а також на результати комплексного обстеження на наявність урогенітальних інфекцій.

**Результати та обговорення.** У 54 (90,0 %) хворих на АП, асоційованих з УГІ, основна патологія прогресувала повільно, у 23 (38,3 %) — швидко. Переважав перебіг захворювання з рецидивами псоріатичного процесу 2 рази на рік у 30 (50 %) хворих, менше 3 разів — у 19 (31,6 %), більше 2 разів — у 9 (15,0 %), без рецидивів захворювання — у 2 (3,3 %). За результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження у 93 (77,5 %) пацієнтів виявлено хламідійну інфекцію, у вигляді моноінфекції — у 33 (27,5 %), у комбінації з іншими урогенітальними інфекціями — у 47 (39,2 %). Трихомонадну інвазію встановлено в 40 (33,3 %) випадках, а мікоуреаплазмозу інфекцію — в 17 (14,2 %). Проведені дослідження свідчать про певний взаємозв'язок псоріатичного процесу з УГІ та вказують на доцільність його подальшого всебічного вивчення.

**Висновки.** Особливості клінічних виявів УГІ у хворих на АП, асоційованих з УГІ, полягають у мало- або асимптомному і тривалому перебігу захворювання з формуванням інфільтративно-проліферативних змін та фіброзного перетворення слизових органів малого таза. Клінічні суглобні вияви АП, асоційованого з УГІ, характеризуються на першому етапі розвитку хвороби потовщенням параартикулярних тканин, ознаками хронічного синовіту, який має стійкий прогресивний характер та супроводжується частими рецидивами з подальшим формуванням уражень кісткових тканин.

### Ключові слова

Артропатичний псоріаз, урогенітальні інфекції, хламідійна і трихомонадна інфекції, автоімунна відповідь.

Псоріаз — один з поширених дерматозів, захворюваність у популяції становить від 2 до 8 %. Артропатичний псоріаз (АП) є найбільш тяжкою формою цієї патології і супроводжується різними порушеннями в суглобовому апараті та інших органах людини. За даними різних авторів, АП у хворих на псоріаз зустрічається приблизно в 13–20 % випадків [1, 3–5, 20].

Будь-яке хронічне рецидивне захворювання, до яких належить і псоріатична хвороба, має імунологічно залежний стан з порушенням метаболічних процесів. Псоріатична хвороба супроводжується порушеннями імунної системи різного ступеня, що залежить від багатьох чинників. У хворих на псоріаз зі змінним імунним статусом і схильністю до певних патологічних

станів та інфекційними патогенами в організмі, які можуть сприяти порушенню толерантності та розвитку автоімунного запального процесу в тих або інших тканинах. Серед найважливіших чинників розвитку такого стану можуть бути інфекційні агенти герпесвірусної, хламідійної, мікоплазмозової та мікотичної інфекцій, а також глистна інвазія і лямбліоз [2–7, 10–12].

Урогенітальні інфекції, зокрема урогенітальний хламідіоз, можуть призвести до розвитку гострого запального артрити, і це гостре захворювання в більшості пацієнтів переходить у хронічну форму. Дослідження також демонструють, що в синовіальній тканині при хронічних захворюваннях суглобів постійно присутні мікробні антигени в персистентній формі. Важливо

зазначити, що хламідії з високою і низькою метаболічною активністю по-різному залучаються у складний механізм розвитку суглобового синдрому [ 4, 5, 7, 11, 12, 17].

Тривалий час більшість дослідників не приділяли уваги ролі хламідійної інфекції в розвитку запалення суглобів. Останні спостереження дають підстави припустити складну роль хламідій у розвитку і перебігу запальних захворювань суглобів [4, 5, 9, 17, 20].

На першому етапі інфекційні позаклітинні форми хламідій — елементарні тільця — уражують еукаріотичні клітини людини. Зазвичай це епітеліальні або епітеліоподібні клітини. Проте дослідження свідчать, що дуже часто уражується й інший тип клітин. Показано, що *Ch. trachomatis* із сечостатевої системи через циркулюючі моноцити/макрофаги потрапляє в синовіальну тканину. Невідомо, який термін потрібен для транзиту *Ch. trachomatis* з вогнищ ураження сечостатевих органів у структури суглобової системи. Метаболічна активність хламідій знижується одразу після потрапляння збудника в суглоб або ж тільки після того, як мікроорганізм стабілізується в морфологічних структурах суглобового апарата. Дослідники вважають, що в процесі запалення відбуваються порушення імунної ауто толерантності та інші зміни, які згодом призводять до синовіальної дегенерації. Ці порушення можуть бути загальними для захворювань з різним початком патологічного стану. Інфекційним агентам із внутрішньоклітинним паразитуванням властива молекулярна мімікрія, яка дуже часто призводить до розвитку аутоімунної відповіді з формуванням патологічних станів [18, 21, 23, 24].

У сучасній літературі є лише поодинокі роботи, в яких порівнюються результати мікробіологічних досліджень на наявність хламідійної інфекції в сечостатевої системі та в порожнині ураженого суглоба. Залишається невстановленим патогенетичне значення присутності антигенів мікробів у порожнині суглоба. Загально визнано, що хламідії є одним з основних тригерів ревматоїдного артрити (РА).

Автори вказують на наявність хламідійних антигенів у синовіальній тканині або синовіальній рідині при РА і рідше при інших захворюваннях з ураженням опорно-рухової системи [23]. Є також нечисленні повідомлення про виявлення в суглобах хворих на РА життєздатних хламідій, але зі зміненими біологічними властивостями. Можливо, факт виявлення їх є лише результатом гематогенного (або лімфогенного) занесення хламідій або їх антигенів у порожнину суглоба з вогнища ураження сечостатевої систе-

ми, що є особливістю самої хламідійної інфекції, яка має певне значення в патогенезі запального процесу суглобів [21, 24].

Гіпотеза про те, що інфекційні агенти можуть бути тригером або преципітатом (прискорювачем) аутоімунних хвороб, заснована на тому, що первинна роль імунної системи полягає в захисті від екзогенних агентів, насамперед інфекційних. Для забезпечення імунної відповіді на інфекційний подразник необхідне адекватне включення в цей процес усіх складових імунної системи. Іноді цей складний процес призводить до аутоагресивної реакції з боку Т- і В-клітин. Встановлено, що Т-система імунітету визначає стійкість організму до антигенстресового подразника. Порушення функції Т-лімфоцитів сприяє формуванню імунних патологічних реакцій аутоімунного спрямування [9, 10, 12—15].

У хворих на псоріаз зміни імунної відповіді відбуваються на тлі генетичної схильності кістково-суглобових тканин до запально-алергійної реакції і формування патологічної відповіді на контакт з інфекційним антигеном. Водночас слід зазначити, що запально-алергійна реакція в кістково-суглобових тканинах хворих на псоріаз носить неспецифічний характер і відбувається на тлі псоріатичної хвороби. Цим можна пояснити те, чому при дії різних інфекційних стрес-антигенів розвивається псоріатична артропатія, а не інші патологічні стани опорно-рухового апарату. Особливого значення набуває стрес-індукований імунодефіцит, який підвищує вірогідність хронічного перебігу патологічного процесу. А запальний процес у ділянці суглобів може своєю чергою стати стресовим чинником, що посилює імунну супресію. Таким чином утворюється своєрідне замкнене коло, в якому порушення Т-системи імунітету спричинює розвиток аутоімунного запалення в генетично схильних до цього тканинах шкіри і кістково-суглобових утвореннях. Відбувається гіперпродукція медіаторів запалення і підвищується їхня реактивність. Проте реалізація генетично детермінованих процесів можлива при порушенні регульовального впливу нейроендокринної системи, що спостерігається у хворих на псоріаз. Порушення системи регуляції Т-лімфоцитів може бути пов'язана не лише з рівнем глюко- і мінералокортикоїдів, а і з функціональним станом інших ендокринних органів, які впливають на диференціювання популяцій Т-лімфоцитів [2—9, 13, 14, 16, 18].

Важлива роль у контролі схильності до індукції і розвитку аутоімунного запального процесу, зокрема в кістково-суглобових тканинах, належить системі гістосумісності HLA. За сучас-

ним уявленням, система гістосумісності забезпечує розпізнавання своїх і чужорідних клітин та бере участь у запуску і реалізації імунної відповіді на різних етапах патологічного процесу, зокрема і на термінальному етапі, що має тісний зв'язок з апоптозом антигенпрезентуючих клітин і В-лімфоцитів. З гаплотипами гістосумісності HLA-A1, HLA-B8 пов'язують високу резистентність до інфекційних захворювань. Вважають, що такий стан зумовлений також високою активністю CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-клітин, природних кілерів і нейтрофілів [4–6, 19, 22].

Із HLA-B27 пов'язують схильність до дефекту сполучної тканини. HLA-B27 визначає найвищу схильність до розвитку хвороби Бехтерева і виявляється в 90–95 % хворих. У пацієнтів з РА частота присутності антигену B27 становить 60–80 %. А сам процес розвитку патологічного стану відбувається за участю аутореактивних Т-лімфоцитів, баланс яких є однією з причин виникнення і перебігу таких патологічних станів. Вважають, що початкові стадії аутоімунного захворювання пов'язані з індукцією і збільшенням кількості Т-лімфоцитів (CD4<sup>+</sup>). У процесі подальшої взаємодії Т-лімфоцитів (CD4<sup>+</sup>) з В-лімфоцитами забезпечується синтез високоафінних аутоантитіл. У випадках як підвищення, так і зниження вмісту Т-лімфоцитів (CD4<sup>+</sup>) і співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, що свідчить про порушення функції клітинного імунітету, необхідно призначати адекватну терапію. За успішного лікування таких хворих цей показник поступово нормалізується. Встановлено також, що дискоординація роботи Th1- або Th2-клітин імунної системи може призвести до тяжкої хронічної імунопатології, зокрема аутоімунних захворювань [3–5, 7, 19, 20].

Артропатичний псоріаз, як відомо, асоціюється з порушенням функції Th1-клітин. Первинними агентами, здатними запустити процес аутоімунного запалення, можуть бути власні аутоантигени тканин, а також білки глистного, вірусного, бактеріального походження, які володіють перехресною імунною інформацією. CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити розпізнають зазначені вище антигени, до яких виробляються специфічні антитіла. Вироблені специфічні антитіла зв'язуються з антигенами в імунні комплекси, беручи участь у безпосередньому знищенні чужорідних антигенів. Імунні комплекси, що містять антигени, поглинаються високоспеціалізованими клітинами, що презентують імунну інформацію аутореактивним Т-лімфоцитам. Набуваючи певної специфічності щодо відповідних клітинних структур (антигенів), Т-лімфоцити надають «допомогу» В-клітинам у продукції аутоантитіл. Спо-

чатку виробляються природні аутоантитіла класу IgM, що перебувають на доклінічних стадіях захворювання. Пізніше відбувається перемикавання синтезу на аутоантитіла класу IgG. Поява аутоантитіла класу IgG, як правило, асоціюється з розгорненими клінічними виявами аутоімунного захворювання – псоріатичної артропатії. У цей час на поверхні антигенпрезентуючих клітин концентруються аутоантигени в кількості, що здатна активувати «сплячі», але потенційно аутореактивні клони Т-лімфоцитів, які мають специфічність щодо індукуючих клітин різної природи та отримують високу активність до тканин-мішеней. Цій активності сприяє всезростаюча експресія дисбалансу або дефекту в цитокіновій системі – прозапальних і проти-запальних цитокінів, альфа інтерферону та ін. Доведено, що вивільнення цитокінів відбувається під впливом екстремальної пошкоджувальної дії патогенів на клітини судинного ендотелію. Ендотеліальна дисфункція, що розвивається, носить запальний характер. При псоріатичній хворобі такий процес зазвичай розвивається локально – на обмеженій ділянці шкіри і/або кістково-суглобових тканин. У осередках ураження запалення ініціюється і підтримується прозапальними цитокінами (ІЛ-1β, ІЛ-6α, TNFα), які виробляються активованими моноцитами в підвищеній кількості. Синтез зазначених цитокінів гальмується глюкокортикоїдами, яких у хворих у період розвитку стресової реакції виробляється недостатньо. Активність НК-клітин пов'язана із вмістом глюкокортикоїдів у сироватці крові [4, 6, 11–15, 19, 22].

У хворих на АП встановлено знижену кількість естрадіолу при загостренні патологічного стану. Зі збільшенням синтезу ІЛ-1α пов'язують підвищену продукцію печінкою білків гострої фази: С-реактивний білок (СРБ), амілоїд А, α-2 макроглобулін, фібриноген, що клінічно виявляється гіпертермією, яка дуже часто спостерігається при загостренні АП. Збільшення вмісту білків гострої фази розглядається як вияв механізму адаптації хворого до дії патогенів та системності патологічного стану. Вміст СРБ залежить також від конституціональних особливостей імунної реактивності, тобто від генетичної схильності до різної сили імунної реакції на запальний процес. Крім цього, підвищення вмісту СРБ свідчить про незадовільний стан нейрогенних функцій [4, 5, 17, 19].

Згідно з опитувальником дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ), урогенітальна хламідійна інфекція негативно впливає на якість життя пацієнтів порівняно з групою хворих без інфекційного агента, призводить до тяжкого

перебігу патології та зниження якості життя у пацієнтів на АП. Дослідники не виключають ролі збудника *Ch. trachomatis* у розвитку та перебігу АП. Залишається актуальною проблема асоціації УГІ із псоріазом різних клінічних форм та особливостей їхнього клінічного перебігу, методів терапевтичного втручання і ступеня негативного впливу поєднаної патології шкіри з ураженням суглобового апарату на якість життя пацієнтів [4, 5, 7].

Аналіз досліджень свідчить про роль УГІ у розвитку та перебігу АП, що необхідно враховувати під час діагностики і терапії як головного патологічного, так і коморбідних станів.

Мета роботи — визначити частоту виявлення УГІ у хворих на АП та її вплив на перебіг основного патологічного процесу.

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 120 хворих на артропатичний псоріаз (52 жінки та 68 чоловіків) віком від 25 до 67 років, середній вік —  $(43,8 \pm 5,2)$  року. Всіх пацієнтів з АП проконсультували лікарі суміжних спеціальностей: терапевт, кардіолог, ревматолог, гастроентеролог, ендокринолог, імунолог, невропатолог, уролог, гінеколог.

Клінічну характеристику хворих складено з урахуванням основного захворювання, зокрема звертали увагу на шкірні та суглобні клінічні вияви псоріазу, а також результати комплексного обстеження на інфекції, які переважно передаються статевим шляхом (ІППСШ). Клінічний діагноз базувався на ретельному вивченні анамнестичних даних, клінічних виявів хвороби та результатів комплексу клініко-лабораторних методів дослідження.

За сімейним статусом обстежені розподілилися таким чином: 73 (80,0 %) — перебували у шлюбі, 9 (7,5 %) — не були у шлюбі та пов'язували це зі своїм захворюванням, 15 (12,5 %) — розлучені.

За соціальним станом хворі на АП, які перебували під спостереженням, розподілилися так: службовці — 12 (10,0 %), робітники — 41 (34,2 %), приватні підприємці — 5 (4,2 %), пенсіонери — 9 (7,5 %), не працювали — 53 (44,2 %).

Визначення ступеня тяжкості захворювання ґрунтувалося на динаміці клінічного статусу хворих, враховували стан ураження шкіри, м'язової системи та опорно-рухового апарату, серцево-судинної, периферійної і центральної нервової систем.

Найчастіше в патологічний процес залучалися колінний (88 %), надступаковомілковий гомілковостопний (65 %) суглоби, міжфалангові суглоби кисті (48 %), променево-зап'ястковий (42 %), ліктьовий (35 %) суглоби.

У більшості хворих на АП давність захворювання зі шкірними виявами хвороби становила від 6 до 10 років ( $n = 33$ ; 27,5 %) та від 10 до 15 років ( $n = 32$ ; 26,7 %), а із суглобовими виявами — від 1 до 5 років ( $n = 58$ ; 48,3 %) та від 6 до 10 років ( $n = 34$ ; 28,3 %). Ці дані свідчать про те, що в переважній більшості хворих на АП спочатку виникло ураження шкіри, а потім суглобів.

Псоріатична хвороба характеризувалася певною циклічністю перебігу, що виявлялося загостренням, стабілізацією та негативацією патологічного стану. Для визначення стадії псоріазу враховували його клінічні вияви та низку симптомів і феноменів. Прогресивну стадію дерматозу встановлено у 78 (65,0 %) пацієнтів, стаціонарну — у 22 (18,3 %), стадію регресу — у 20 (16,7 %). Особливостями клінічних виявів у прогресивній стадії хвороби були виразна інфільтрація, гіперемія, щільні лусочки, а також ексудативний компонент у ділянці висипань.

Тяжкість ураження шкіри у хворих на псоріаз, поширеність патологічного процесу визначали з використанням PASI.

Для вивчення активності суглобового синдрому враховували гемодинамічні показники, наявність болю в суглобах, тривалість суглобової скутості вранці та функціональну спроможність хворого.

Шкірні вияви псоріазу в прогресивну стадію супроводжувалися активацією запалення в опорно-руховому апараті.

Ретельно зібраний анамнез дав змогу установити зв'язок виникнення захворювання, появи рецидивів з порами року. Зокрема, було встановлено у 82 (68,3 %) випадках осінньо-зимовий тип псоріазу, у 20 (16,7 %) — весняно-літній, у 18 (15,0 %) недиференційований.

Серед перенесених хвороб домінували застудні захворювання, які мали в анамнезі 120 (100 %) хворих на АП. Гнійно-запальні захворювання та ураження шкіри встановлено в 70 (58,3 %) пацієнтів. У минулому 29 (24,2 %) хворих мали урологічну патологію, 24 (20,0 %) — неврологічну, 22 (18,3 %) — патологію органів травлення. На серцево-судинні захворювання хворіли 11 (9,2 %) обстежених.

Із супутньої патології у хворих на АП переважали захворювання серцево-судинної системи та неврологічні.

Ретельно та довірливо зібраний анамнез дав змогу встановити у хворих на АП перенесені захворювання, спричинені УГІ. Понад 34 % пацієнтів мали хламідійну інфекцію, майже 20 % — трихомонадну.

Для досягнення поставленої мети проведено дослідження, передбачені чинними нормативни-

ми документами Міністерства охорони здоров'я України: фізикальні та загальні клініко-лабораторні дослідження; комплексне клініко-лабораторне дослідження на збудники УГІ; комплексне клініко-інструментальне обстеження сечостатевої системи.

Якщо не було гострих запальних явищ, проводили пальпаторне дослідження передміхурової залози з подальшим одержанням секрету та уретроскопію. Також пацієнтам призначали трансректальне сканування передміхурової залози та ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи.

Статистичну обробку результатів, отриманих під час дисертаційного дослідження, проведено за допомогою загальноприйнятих у медично-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу на персональному комп'ютері за допомогою програм Statistica 6.0 (StatSoft, USA) та Microsoft Excel.

### Результати та обговорення

Під час клінічного обстеження обмежений шкірний процес у вигляді поодиноких псоріатичних бляшок з чіткими межами, розташованих на шкірі тулуба і кінцівок, з PASI не більше 10 встановлено у 3 хворих. У інших обстежених шкірний процес був поширеним, інколи з тенденцією до дисемінації по всій шкірі, PASI — від 10 до 50.

Шкірні висипання у хворих на АП характеризувалися наявністю папул, які зливалися за рахунок периферійного росту та формували різнобічні за конфігурацією і розмірами бляшки. Псоріатичні бляшки були синюшно-червоного кольору з вираженою інфільтрацією та рясним лущенням. Також особливостями шкірного патологічного процесу у хворих на АП, асоційований з УГІ, були ексудативний та геморагічний компоненти на більшості ділянок висипань, особливо в зонах великих складок шкіри.

У 54 (90,0 %) хворих на АП, асоційований з УГІ, основна патологія прогресувала повільно, у 23 (38,3 %) — швидко. Переважав перебіг захворювання з рецидивами псоріатичного процесу 2 рази на рік у 30 (50 %) хворих, менше 3 разів — у 19 (31,6 %), більше 2 разів — у 9 (15,0 %), без рецидивів захворювання — у 2 (3,3 %). Початок захворювання мав підгострий перебіг, а клінічна картина супроводжувалася незначними виявами ураження опорно-рухового апарату, які мали нестійкий перехідний характер. Пацієнти скаржилися на помірний біль та короткочасну ранкову скутість, незначне та нестійке почервоніння в ділянці суглоба чи суглобів, обмеження динамічної функції суглобів, набряк параартикулярних тканин. Характерною ознакою є асиметрич-

не ураження суглобів. Осьове ураження трьох суглобів одного пальця виникало значно пізніше і мало різний характер ураження, стадію та активність процесу в кожному із суглобів. Характерною скаргою хворих на АП був біль у м'язах, який пацієнти пов'язують з фізичними навантаженнями. Зазначені вище симптоми швидко зникали самостійно або після короткочасного застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Незважаючи на короткочасний термін та низьку інтенсивність первинного запального ураження суглобів, у період ремісії в більшості випадків лишилися стійкі деформації суглобів, збільшення їх розміру за рахунок набряку та проліферативних змін у параартикулярних м'яких тканинах з незначними залишковими обмеженнями динамічної функції та гіпотрофією м'язів. На цій стадії захворювання пацієнти не звертали значної уваги на суглобний синдром і не зверталися щодо спеціалізованої медичної допомоги, а лікування мало симптоматичний характер, що призвело до втрати часу для проведення додаткового обстеження та проведення профілактичних заходів.

На період клінічного спостереження перебіг патологічного процесу мав стійкий, інтенсивний, прогресивний характер з частими рецидивами, зменшенням терміну ремісії. Понад 60 % хворих, які перебували під спостереженням, скаржилися на постійний тупий біль у суглобах. Періодично біль відчували 24 (39,3 %) хворих на АП, асоційований з УГІ. На ранковий біль вказували 14 (23 %) пацієнтів, вечірній — 4 (6,6 %), нічний — 4 (6,6 %), ранковий та вечірній — 8 (13,2 %), вечірній та нічний — 6 (9,8 %), цілодобовий — 14 (23 %). У 23 (37,7 %) хворих на АП, асоційований з УГІ, нічний біль призводив до порушення сну. Оцінюючи ступінь болю за 10-бальною шкалою, встановлено, що в середньому він становив 6,8 бала. На ранкову скутість вказували 59 (96,6 %) пацієнтів.

Клінічні вияви АП характеризувалися потовщенням параартикулярних тканин, ознаками хронічного синовіту, який мав стійкий характер і супроводжувався частими рецидивами.

За результатами клініко-рентгенологічного дослідження у 37 (41,1 %) хворих на АП встановлено ураження трьох суглобів, у 33 (36,7 %) — чотирьох, у 30 (33,3 %) — більше ніж чотирьох. Переважало ураження суглобів нижніх кінцівок.

При ураженні пальців стоп у хворих на АП формувалася сосископодібна деформація. Шкіра над запаленими суглобами часто мала червоний та синюшно-червоний колір. При ураженні суглобів перших пальців стоп формувалася псевдоподагричний палець.

За результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження у 93 (77,5 %) хворих на АП виявлено хламідійну інфекцію. У вигляді моноінфекції – в 33 (27,5 %) випадках, у комбінації з іншими ІППСШ – в 47 (39,2 %). Трихомонадну інвазію встановлено у 40 (33,3 %) пацієнтів з АП, а мікоуреаплазмову інфекцію виявлено в 17 (14,2 %) обстежених.

Слизова оболонка цервікального каналу була ураженою у 35 (100 %) хворих, сечівника – у 17 (68,0 %), піхви – у 6 (24,0 %), шийки матки – у 3 (12,0 %), придатків матки – у 6 (24,0 %) жінок.

Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу свідчать про те, що жінки з АП, асоційованим із УГІ, у минулому хворіли на гінекологічні захворювання і неодноразово отримували лікування. Найчастішими патологіями були порушення менструального циклу – у 10 (40,0 %) та ідіопатичне безпліддя – у 12 (48,0 %).

Головними скаргами пацієнок були: незначні виділення зі статевих органів (88,0 %), які посилювалися під час менструації, свербіж шкіри та слизових оболонок статевих органів перед та під час менструації (44,0 %), печія (28,0 %), болочість та дискомфорт внизу живота (40,0 %).

Аналіз андролого-урологічного анамнезу дав змогу встановити, що хворі чоловіки неодноразово зверталися по медичну допомогу та проходили лікування в урологів, андрологів та дерматовенерологів. Найчастішими захворюваннями були неспецифічний (бактеріальний) уретрит, баланопостит, хронічний простатит, а 60 % хворих указували на безпліддя у шлюбі.

Хворі, які перебували під спостереженням, активно скарж щодо порушень функцій сечостатевих органів не висловлювали. Про запальний процес свідчили суб'єктивні скарги пацієнтів, на які потрібно було акцентувати увагу хворого під час збору анамнезу. Із суб'єктивних скарг потрібно зазначити періодичний свербіж та дискомфорт у сечівнику (62,9 %), незначну болочість у мошонці та ділянці промежини (25,7 %), відчуття болю в попереково-крижовій ділянці (48,6 %).

У більшості чоловіків були незначні слизувати виділення із сечівника. У 28,6 % пацієнтів вільних виділень із сечівника не спостерігалось.

Топічна діагностика ураження сечостатевих органів у чоловіків з АП дала змогу у 100 % встановити хронічний уретрит та хронічний простатит, що мали в'ялий перебіг. Ураження структурно-морфологічних складових слизової оболонки сечівника та його залоз, а також хронічне ураження передміхурової залози свідчили про давній хронічний характер запального процесу у структурах сечостатевих органів.

Ультразвукове обстеження чітко виявило інфільтративно-проліферативні зміни, мікроабсцеси, камені та ділянки фіброзного перетворення в органах малого таза.

Особливостями перебігу УГІ у хворих на АП були вогнища запалення органів малого таза, які в більшості випадків гінекологи та урологи розцінювали як вияви неспецифічного запалення.

Наявність в анамнезі та високий відсоток виявлення УГІ у хворих на АП свідчать про те, що УГІ певним чином впливають на розвиток та перебіг патологічного процесу.

Встановлено особливості перебігу псоріатичного процесу у хворих на АП, асоційований з УГІ, та виявів і перебігу УГІ.

Зазначене вище свідчить про певний взаємозв'язок псоріатичного процесу з УГІ та обґрунтовує доцільність його подальшого всебічного вивчення, що дасть змогу розробити індивідуальний, адекватний підхід до комплексного обстеження та лікування хворих на АП, асоційований з УГІ.

## Висновки

Особливості клінічних виявів УГІ у хворих на АП, асоційований з УГІ, полягають у мало- або асимптомному і тривалому перебігу захворювання з формуванням інфільтративно-проліферативних змін та фіброзним перетворенням слизових органів малого таза.

Клінічні суглобні вияви АП, асоційованого з УГІ, характеризуються на першому етапі розвитку хвороби потовщенням параартикулярних тканин, ознаками хронічного синовіту, який має стійкий прогресивний характер, супроводжується частими рецидивами і подальшим формуванням уражень кісткових тканин.

## Список літератури

1. Андрашко Ю.В. Імунобіологічна терапія блокатором ФНП- $\alpha$ : новий стандарт лікування псоріазу із середньотяжким та тяжким перебігом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2008. – № 2. – С. 35–36.
2. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  при псориазе и псориатическом артрите // Клин. фармакол. и терапия. – 2005. – № 14. – С. 76–80.
3. Бадюкин В.В. Современная терапия псориатического артрита // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 12–22.
4. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз. Псориатическая артропатия. – 3-е изд., доп. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 272 с.
5. Беляев Г.М. Современное представление о патогенезе псориатической артропатии и лечения этих больных // Дерматол. и венерол. – 2010. – № 1 (47). – С. 7–30.
6. Капулер О.М., Нелюбин Е.В., Каут Д.А., Сибиряк С.В. Апоптоз лимфоцитов при псориазе // Мед. иммунология. – 2006. – № 4. – С. 123–128.

7. Конкін Д.Е., Лиськович А.В. Вплив урогенітальної хламідійної інфекції на якість життя хворих на псоріатичний артрит «Інноваційні технології в діагностиці і лікуванні шкірних захворювань і інфекцій урогенітального тракту» / Мат. регіон. наук.-практ. конференції, 31 травня 2012 року.— Гродно: ГрГМУ, 2012.— С. 76–78.
8. Коршейн Р.Н., Асгар С.С. Иммунология и болезни кожи. Пер. с англ.— М.: Медицина, 1990.— С. 560–562.
9. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни: руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой.— М.: Медицина, 1997.— 570 с.
10. Милевская С.Г., Суколин Г.И., Куклин В.Г., Торбина О.В. Псоріатический артрит: Патогенез, клиника, диагностика, лечение.— Казань: Периодика, 1997.— 83 с.
11. Свирид С.Г., Руденко І.Б. Суперантигени при псоріазі: установлені та можливі // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2005.— № 3–4 (8).— С. 144–148.
12. Сибиряк С.В., Капулер О.М., Нелюбин Е.В. и др. Апоптоз и иммунная система // Мед. вестн. Башкортостана.— 2006.— № 1.— С. 113–119.
13. Сибиряк С.В., Нелюбин Е.В., Сибиряк Д.С. и др. Субпопуляции лимфоцитов при псоріазе // Вестн. Уральск. мед. акад. науки.— 2006.— № 1.— С. 92–98.
14. Сизон О.О., Степаненко В.І. Артропатичний псоріаз: проблемні питання діагностики та диференціації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 42–50.
15. Сизон О.О., Степаненко В.І. Роль стрес-системи у розвитку артропатичного псоріазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 1 (48).— С. 33–43.
16. Степаненко Р.Л. Патогенетична роль імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 4 (51).— С. 84–92.
17. Шандор Э. Клинико-генетическое исследование поражения суставов при псориазе: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1987.— 26 с.
18. Шахпес Я.Е., Пришвина И.Л., Туманян Л.Т. Артропатический псориаз в сочетании с урогенитальным хламидиозом // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 2000.— № 1.— С. 33–35.
19. Bowcock Anne M., Cookson William O.C.M. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis // Hum. Mol. Genet.— 2004, Apr 1.— Vol. 13 (SPEC).— P. R43–R55.
20. Krueger J., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. 2).— P. ii30–ii36.
21. Nanagara R., Li F., Beutler A. et al. Alteration of Chlamydia trachomatis biologic behavior in synovial membranes // Arthr. Rheum.— 1995.— Vol. 38.— P. 1410–1417.
22. Rahman P., Elder J.T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. 2).— P. ii37–ii41 [PMC free article] [PubMed].
23. Schumacher H.R., Arayssi T., Crane M. Chlamydia Trachomatis nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects // Arthr. Rheum.— 1999.— Vol. 42.— P. 1281–1284.
24. Villareal S., Whittum-Hudson J.A., Hudson A.P. Persistent Chlamydiae and chronic arthritis // Arthritis. Res.— 2002.— P. 45–49.

А.Д. Дюдюн, Н.Н. Колева, Л.Х. Али

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

## Интегральная роль урогенитальных инфекций в развитии артропатического псориаза

**Цель работы** — определить частоту выявления урогенитальных инфекций (УГИ) у больных артропатическим псориазом (АП) и влияние ее на течение основного патологического процесса.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 120 больных артропатическим псориазом (52 женщины и 68 мужчин) в возрасте от 25 до 67 лет, средний возраст —  $(43,8 \pm 5,2)$  года. Клиническая характеристика больных составлена с учетом основного заболевания, обращалось внимание на кожные и суставные клинические проявления псориаза, а также на результаты комплексного обследования на наличие урогенитальных инфекций.

**Результаты и обсуждение.** У 54 (90,0 %) больных АП, ассоциированным с УГИ, основная патология прогрессировала медленно, у 23 (38,3 %) — быстро. Преобладало течение заболевания с рецидивами псоріатического процесса 2 раза в год у 30 (50 %) больных, менее 3 раз — у 19 (31,6 %), более 2 раз — у 9 (15,0 %), без рецидивов заболевания — у 2 (3,3 %). По результатам комплексного клинико-лабораторного обследования у 93 (77,5 %) больных выявлено хламидийную инфекцию, в виде моноинфекции — у 33 (27,5 %) больных, в комбинации с другими урогенитальными инфекциями — у 47 (39,2 %). Трихомонадная инвазия установлена в 40 (33,3 %) случаях, а микоуреаплазменная инфекция — у 17 (14,2 %). Проведенные исследования свидетельствуют об определенной взаимосвязи псоріатического процесса с УГИ и указывают на целесообразность его дальнейшего всестороннего изучения.

**Выводы.** Особенности клинических проявлений УГИ у больных АП, ассоциированным с УГИ, заключаются в мало- или асимптомном и длительном течении заболевания с формированием инфильтративно-пролиферативных изменений и фиброзного преобразования слизистых органов малого таза. Клинические суставные проявления АП, ассоциированного с УГИ, характеризовались на первом этапе развития болезни утолщением параартикулярных тканей, признаками хронического синовита, который имел стойкий прогрессирующий характер и сопровождался частыми рецидивами с последующим формированием поражения костных тканей.

**Ключевые слова:** артропатический псориаз, урогенитальные инфекции, хламидийная и трихомонадная инфекции, аутоиммунный ответ.

A.D. Dyudyun, N.M. Koleva, L.H. Ali

*Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine*

## Integral role of urogenital infections in development of arthropathic psoriasis

**The aim** of the work is to determine the frequency of detection of the urogenital infections (UI) in patients with arthropathic psoriasis (AP) and its influence on the course of main pathological process.

**Materials and methods.** 120 patients with arthropathic psoriasis (52 women, 68 men) aged from 25 to 67 years, mean age ( $43.8 \pm 5.2$ ) years, were under our supervision. Clinical characteristics of patients was based on the underlying disease where attention was drawn to the skin and articular clinical symptoms of psoriasis, as well as on the results of a comprehensive survey for presence of sexually transmitted infections.

**Results and discussion.** In 54 (90.0 %) patients with AP associated with UI the basic pathology progressed slowly, in 23 (38.3 %) patients it was rapidly progressive in character. Psoriatic process with disease relapses 2 times a year prevailed in 30 (50 %) patients, less than 3 times a year – in 19 (31.6 %), more than 2 times a year – in 9 (15.0 %), without relapses in 2 (3.3 %) patients. Integrated clinical and laboratory examination of AP patients revealed chlamydia infection at 93 (77.5 %) patients. Chlamydia as a mono-infection was detected in 33 (27.5 %) patients, in combination with other urogenital infections – in 47 (39.2 %) patients. Trichomonal invasion was registered in 40 (33.3 %) cases and micro-ureaplasma infection – in 17 (14.2 %) patients. The studies have shown a correlation between the psoriatic process and the urogenital infections and suggest the expediency of the further study.

**Conclusions.** Characteristics of clinical manifestations of urogenital infections in patients with AP associated with urogenital infections are little-symptomatic or asymptomatic and the long-term course of the disease with the formation of the infiltrative-proliferative changes and fibrous transformation of mucosal organs of small pelvis. Clinical manifestations of AP associated with joint urogenital infections were characterized at the first stage of the disease by the thickening of the para-articular tissue, symptoms of chronic synovitis which had a strong progressive nature and were accompanied by frequent relapses, followed by the formation of defeat of bone tissue.

**Key words:** arthropathic psoriasis, urogenital infections, chlamydia-trichomonal infection, autoimmune responses.

---

### Дані про авторів:

**Дюдун Анатолій Дмитрович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

49066, м. Дніпропетровськ, вул. Байкальська, 21-а. Тел. (0562) 27-50-33

**Колева Наталія Миколаївна**, асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Алі Люай Хасан**, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ю.П. Карвацька, О.І. Денисенко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки

**Мета роботи** — визначити показники системного імунітету у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки.

**Матеріали та методи.** Обстежено 65 хворих на вульгарні вугри віком від 18 до 25 років. У 20 (30,8 %) пацієнтів діагностовано легкий ступінь дерматозу, у 24 (36,9 %) — середньотяжкий, у 21 (32,3 %) — тяжкий. Стан біоценозу порожнини товстої кишки у хворих на вульгарні вугри досліджено бактеріологічним методом, для оцінки стану системного імунітету і фагоцитозу застосовували імунологічні методи.

**Результати та обговорення.** У більшості (96,9 %) обстежених хворих на вульгарні вугри встановлено вияви дисбіозу порожнини товстої кишки I–IV ступеня, які взаємозалежать зі ступенем тяжкості дерматозу та супроводжуються різного ступеня змінами імунних показників, що виявляються кількісним дефіцитом переважно Т-клітинної популяції системного імунітету та зниженням активності фагоцитувальних клітин крові як на початкових, так і на завершальних етапах фагоцитозу. Найбільш істотні зміни показників системного імунітету та фагоцитозу встановлено у хворих на вульгарні вугри з дисбіозом II, III та особливо IV ступеня, на підставі чого можна припустити, що ці супутні зміни біоценозу порожнини товстої кишки є однією з можливих причин формування у пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану та обтяженого перебігу дерматозу.

**Висновки.** У хворих на вульгарні вугри встановлено взаємозалежність між ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки, тяжкістю клінічних виявів дерматозу та характером змін показників системного імунітету і фагоцитозу, що обґрунтовує диференційоване призначення таким пацієнтам імунокоригувальних засобів та мультипробіотиків.

### Ключові слова

Вугри вульгарні, системний імунітет, біоценоз, порожнина товстої кишки.

Вивчення патогенетичних чинників вульгарних вугрів (*acne vulgaris*) з метою удосконалення методів їх лікування та профілактики є однією з актуальних проблем сучасної дерматології. Вульгарні вугри виявляють у 80–90 % осіб підліткового й молодого працездатного віку, а в 10–15 % випадків дерматоз продовжується і після 25 років [5, 13, 16].

Через локалізацію вугрової висипки на відкритих ділянках шкіри (обличчя, шия, верхня частина тулуба, плечі) та хронічний перебіг дерматозу з частими рецидивами, які в дедалі більшій кількості випадків мають затяжний торпідний перебіг, нерідко з формуванням глибоких елементів висипки та пост-акне, у хворих виникають психоемоційні розлади з розвитком депресивних станів, що значно знижує їхню працездатність, соціальну активність і якість життя [7,

15, 20]. Усе це визначає не лише важливе медичне, а й соціальне значення вульгарних вугрів та обґрунтовує актуальність наукових досліджень з уточненням механізмів розвитку й перебігу дерматозу з метою оптимізації лікування та профілактики [14, 17, 19].

Як свідчать сучасні наукові дослідження, патогенез вульгарних вугрів є складним, багатофакторним, виникнення та загострення дерматозу відбувається внаслідок комплексної дії екзо- та ендогенних чинників, які зумовлюють підвищене сало виділення та патологічну десквамацію епітелію себаційних фолікулів, а також розвиток запалення сально-волосяного апарату внаслідок активації мікрофлори шкіри (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* та ін.) [10, 18, 21].

Також встановлено, що важливе значення в розвитку вульгарних вугрів має генетична де-

термінованість, розлади ендокринної регуляції, обмінні та мікроциркуляторні порушення, а також зміни системного і локального імунітету [4, 6, 10]. У хворих на акне виявлено істотні зміни на рівні всіх ланок системного імунітету: зниження активності Т- і В-лімфоцитів, зміна профілю та кількісного складу субпопуляцій лімфоцитів, вмісту імуноглобулінів (Ig) класів М, G, А, що формує імунодефіцитний стан і сприяє затяжному перебігу захворювання та формуванню резистентності до терапії [2, 11, 21].

Вагоме значення у розвитку й перебігу вугрової хвороби відводять хронічній фокальній інфекції, розладам травлення, змінам біоценозу кишечника, які спричинюють обмінні порушення, процеси автоінтоксикації, розвиток вторинного імунодефіцитного стану, що загалом може сприяти хронізації та більш тяжкому клінічному перебігу дерматозу [2, 3, 12]. Усе це визначає актуальність встановлення можливої взаємозалежності між ступенем порушень кишкового біоценозу та характером змін показників системного імунітету у хворих на вульгарні вугри з метою уточнення патогенетичних ланок та удосконалення лікування дерматозу.

Мета роботи — визначити показники системного імунітету у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки.

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 65 хворих на вульгарні вугри віком від 18 до 25 років. Серед обстежених було 37 осіб чоловічої статі та 28 осіб жіночої статі, які проживають у Чернівецькій області (йододефіцитному регіоні). У всіх обстежених дерматоз мав хронічний перебіг, тривалість — від 6 місяців до 11 років. Згідно з критеріями тяжкості вульгарних вугрів [10] у 20 (30,8 %) пацієнтів діагностовано легкий ступінь дерматозу, у 24 (36,9 %) — середньотяжкий, у 21 (32,3 %) — тяжкий. Групу контролю становили 22 практично здорові особи порівнюваного віку.

Згідно з даними анамнезу, 41 (63,1 %) пацієнт із 65 обстежених з вульгарними вуграми в минулому мав захворювання органів травлення чи порушення функції травного каналу. На момент обстеження і лікування у дерматолога активних виявів захворювань органів травлення у пацієнтів не виявлено.

Для визначення стану мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки у хворих на вульгарні вугри досліджували клінічний матеріал — випорожнення. Якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини товстої кишки досліджували бактеріологічним методом, ступінь порушення

мікробіоценозу оцінювали за відомими критеріями [1, 9].

З метою оцінки стану системного імунітету та фагоцитозу у хворих на вульгарні вугри визначали: кількість Т-лімфоцитів загальних (Е-РУК), Т-лімфоцитів активних (А-Е-РУК), Т-хелперних (Тх) і Т-супресорних лімфоцитів (Тс), імунорегуляторний індекс — ІРІ (Тх/Тс), кількість В-лімфоцитів (ЕАС-РУК), вміст сироваткових Ig класів М, G, А та циркуляційних імунних комплексів (ЦК), фагоцитарну активність (ФА) і фагоцитарне число (ФЧ) поліморфноядерних лейкоцитів, тест відновлення нітросинього тетразолу (НСТ-тест спонтанний) та НСТ-тест, стимульований пірогеналом (НСТ-тест стимульований), за відомими методиками (В.В. Меньшиков, 1987; Б.І. Кузник та співавт., 1989).

Статистичну обробку результатів досліджень виконано методами статистичного аналізу [8] з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0, за вірогідну взято різницю середніх величин при  $p < 0,05$ . Для визначення зв'язків між показниками застосовано непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням  $\chi$ -квадрата, залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення  $\chi$ -квадрата перевищувало критичне [8].

### Результати та обговорення

За результатами бактеріологічного дослідження випорожнень у 65 хворих на вульгарні вугри лише у 2 (3,1 %) пацієнтів (з легким ступенем тяжкості дерматозу) реєструється стан нормобіоценозу порожнини товстої кишки. Водночас у 63 (96,9 %) обстежених виявлено зміни показників кишкової флори, що свідчать про дисбіоз порожнини товстої кишки I–IV ступенів, який залежить від тяжкості клінічних виявів дерматозу.

Так, у більшості (19, 95,0 %) хворих на вульгарні акне легкого ступеня діагностовано нормоценоз або дисбіоз I чи II ступеня і лише в одного (5,0 %) пацієнта — III ступеня. Серед 24 пацієнтів з вульгарними вуграми середньої тяжкості в 13 (54,2 %) осіб виявлено дисбіоз I–II ступеня, у решти 11 (45,8 %) — III–IV ступеня. Лише в трьох (14,3 %) осіб з тяжкими виявами вугрової хвороби встановлено дисбіоз II ступеня, а в більшості (у 18, 85,7 %) хворих — III–IV ступеня.

За допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана між частотою ступенів дисбіозу в хворих на вульгарні вугри та тяжкістю клінічних виявів дерматозу встановлено статистично вірогідну залежність. Так, розрахункове значення  $\chi$ -квадрата між частотою дисбіозу порожнини товстої кишки I–II та III–

Таблиця. Показники системного імунітету та фагоцитозу у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 22)	Ступінь дисбіозу товстої кишки (кількість хворих)			
		I ступінь (n <sub>1</sub> = 13)	II ступінь (n <sub>2</sub> = 20)	III ступінь (n <sub>3</sub> = 21)	IV ступінь (n <sub>4</sub> = 9)
Е-РУК (Т-лімфоцити), %	44,1 ± 1,32	41,7 ± 1,61	36,0 ± 1,412*** p <sub>1-2</sub> < 0,05	35,6 ± 1,65*** p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	32,2 ± 1,29*** p <sub>1-4</sub> < 0,001; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
А-Е-РУК (Т-лімфоцити активні), %	28,8 ± 0,572	26,0 ± 0,937*	24,0 ± 1,87* p <sub>1-2</sub> > 0,05	21,2 ± 1,19*** p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>2-3</sub> > 0,05	18,8 ± 0,813*** p <sub>1-4</sub> < 0,001; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
Т-супресорні лімфоцити, %	16,9 ± 0,754	15,8 ± 0,928	15,3 ± 0,629 p <sub>1-2</sub> > 0,05	14,1 ± 0,714* p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	14,3 ± 0,601* p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
Т-хелперні лімфоцити, %	27,9 ± 1,17	25,6 ± 1,32	21,4 ± 1,19*** p <sub>1-2</sub> < 0,05	21,6 ± 1,35** p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	16,8 ± 1,164*** p <sub>1-4</sub> < 0,001; p <sub>2-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> < 0,05
Імунорегуляторний індекс	1,71 ± 0,097	1,67 ± 0,121	1,46 ± 0,117 p <sub>1-2</sub> > 0,05	1,60 ± 0,127 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	1,20 ± 0,127** p <sub>1-4</sub> < 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
ЕАС-РУК (В-лімфоцити), %	26,6 ± 1,05	24,1 ± 0,468	22,9 ± 0,541** p <sub>1-2</sub> > 0,05	23,5 ± 0,579* p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	22,8 ± 0,813* p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
IgA, г/л	3,63 ± 0,174	2,94 ± 0,244*	2,88 ± 0,225* p <sub>1-2</sub> > 0,05	2,62 ± 0,217*** p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	2,61 ± 0,354** p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
IgM, г/л	1,22 ± 0,071	1,10 ± 0,084	1,09 ± 0,048 p <sub>1-2</sub> > 0,05	1,20 ± 0,062 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	1,21 ± 0,129 p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
IgG, г/л	13,4 ± 0,844	15,8 ± 1,27	18,2 ± 0,750*** p <sub>1-2</sub> > 0,05	16,7 ± 1,09* p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	17,5 ± 0,896* p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
Циркуляційні імунні комплекси, ум. од.	96,1 ± 4,08	79,2 ± 5,98*	94,7 ± 6,60 p <sub>1-2</sub> > 0,05	87,3 ± 4,57 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	83,3 ± 7,98 p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
Фагоцитарна активність, %	71,4 ± 1,26	68,7 ± 1,03	69,1 ± 0,978 p <sub>1-2</sub> > 0,05	67,1 ± 1,59* p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	65,1 ± 1,88* p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
Фагоцитарне число	5,06 ± 0,232	5,27 ± 0,167	4,94 ± 0,164 p <sub>1-2</sub> > 0,05	4,67 ± 0,133 p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>2-3</sub> > 0,05	4,31 ± 0,157 p <sub>1-4</sub> < 0,001; p <sub>2-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
НСТ-тест спонтанний	13,7 ± 0,931	9,75 ± 0,579**	10,6 ± 1,05* p <sub>1-2</sub> > 0,05	8,94 ± 0,318*** p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	8,50 ± 0,412** p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05
НСТ-тест стимульований	32,1 ± 0,823	30,7 ± 1,05	29,9 ± 0,629* p <sub>1-2</sub> > 0,05	30,2 ± 0,849 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	29,6 ± 0,7 p <sub>1-4</sub> > 0,05; p <sub>2-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05

Примітка. Ступінь вірогідності різниці показників відносно контрольної групи: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001. p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-4</sub> — вірогідність різниці показників у хворих різних груп.

IV ступеня при легких і середньотяжких формах вульгарних акне становить 9,66, при середньотяжких і тяжких — 7,77, при легких і тяжких — 27,8, критичне значення χ-квадрата — 3,84.

Результати визначення показників системного імунітету та фагоцитозу в обстежених хворих з різним ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки (таблиця) засвідчили диференційовані

зміни цих показників, які залежать від ступеня змін кишкового біоценозу.

Так, у хворих на вульгарні вугри з I ступенем змін кишкового біоценозу порівняно з показниками осіб контрольної групи встановлено лише помірне зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів активних (на 9,7 %;  $p < 0,05$ ), рівня IgA (на 19,0 %;  $p < 0,05$ ) та НСТ-тесту спонтанного (на 29,8 %;  $p < 0,01$ ).

В обстежених пацієнтів з виявами II ступеня дисбіозу товстої кишки виявлено вірогідне зменшення кількості Т-лімфоцитів загальних та Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів порівняно з показниками як осіб контрольної групи (на 18,4 та 23,3 % відповідно;  $p < 0,001$ ), так і хворих на вульгарні вугри з I ступенем дисбіозу товстої кишки (на 13,7 та 16,4 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Також у пацієнтів з дисбіозом II ступеня встановлено вірогідне порівняно з показниками осіб контрольної групи зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів активних (на 16,7 %;  $p < 0,05$ ), В-лімфоцитів (на 13,9 %;  $p < 0,01$ ), а також рівня IgA (на 20,7 %;  $p < 0,05$ ) на тлі зростання рівня IgG (на 35,8 %;  $p < 0,001$ ). Водночас у цих хворих реєструється зменшення показників, які характеризують завершальні стадії фагоцитозу — НСТ-тесту спонтанного та НСТ-тесту стимульованого (на 22,6 та 6,8 % відповідно;  $p < 0,05$ ).

У хворих на вульгарні вугри з III ступенем дисбіозу товстої кишки встановлено вірогідне зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів загальних та Т-лімфоцитів активних порівняно з показниками як осіб контрольної групи (на 19,3 та 26,4 % відповідно;  $p < 0,001$ ), так і хворих на вульгарні вугри з I ступенем дисбіозу товстої кишки (відповідно на 14,6 %;  $p < 0,05$ , та 26,4 %;  $p < 0,01$ ). Також у пацієнтів з дисбіозом III ступеня встановлено порівняно з показниками осіб контрольної групи вірогідне зменшення відносної кількості Т-хелперної та Т-супресорної субпопуляції лімфоцитів (на 22,6 %;  $p < 0,01$ , та 16,6 %;  $p < 0,05$ ), В-лімфоцитів (на 11,7 %;  $p < 0,05$ ), рівня IgA (на 27,8 %;  $p < 0,001$ ) на тлі зростання рівня IgG (на 24,6 %;  $p < 0,05$ ). У цих хворих також виявлено зміни показників фагоцитозу: зменшення ФА та НСТ-тесту спонтанного щодо показників осіб контрольної групи (відповідно на 6,0 %;  $p < 0,05$ , та 34,7 %;  $p < 0,001$ ), а також ФЧ — щодо аналогічного показника у хворих на вугри з дисбіозом I ступеня (на 11,4 %;  $p < 0,01$ ).

Найістотніші зміни досліджуваних показників системного імунітету та фагоцитозу встановлено у хворих на вульгарні вугри з дисбіозом товстої кишки IV ступеня: вірогідне зменшення кількості Т-лімфоцитів загальних та Т-лімфоцитів

активних щодо показників як осіб контрольної групи (на 27,0 та 34,7 % відповідно;  $p < 0,001$ ), так і хворих на вульгарні вугри з дисбактеріозом I ступеня (на 22,8 та 27,7 % відповідно;  $p < 0,001$ ). У цих пацієнтів визначено зміни імунорегуляторного індексу — зменшення порівняно з його значенням в осіб контрольної групи та у хворих на вульгарні вугри з дисбіозом I ступеня (відповідно на 29,8 %;  $p < 0,01$ , та 28,1 %;  $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що у хворих на вульгарні вугри із супутнім дисбіозом товстої кишки IV ступеня виявлено вірогідне зменшення відносної кількості Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів не лише порівняно з показником осіб контрольної групи (на 39,8 %;  $p < 0,001$ ), а й пацієнтів зі змінами кишкового біоценозу I, II та III ступенів (відповідно на 34,4 %;  $p < 0,001$ , на 21,5 та 22,2 %;  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з вульгарними акне при супутньому дисбіозі товстої кишки IV ступеня також встановлено вірогідне щодо осіб контрольної групи зменшення кількості Т-супресорної субпопуляції лімфоцитів (на 15,4 %;  $p < 0,05$ ), В-лімфоцитів (на 14,3 %;  $p < 0,05$ ), а також концентрації IgA (на 28,1 %;  $p < 0,01$ ) на тлі зростання рівня IgG (на 30,6 %;  $p < 0,001$ ) без істотних змін рівня IgM та вмісту в сироватці крові ЦІК.

В обстежених хворих на вульгарні вугри з дисбіозом товстої кишки IV ступеня виявлено також зміни ФА фагоцитувальних клітин крові як на початкових, так і завершальних етапах фагоцитозу: зменшення щодо показника осіб контрольної групи та пацієнтів з дисбіозом II ступеня (на 8,8 та 5,8 % відповідно;  $p < 0,05$ ); ФЧ — щодо показника хворих на вульгарні вугри з дисбіозом I та II ступеня (відповідно на 14,8 %;  $p < 0,001$ , та 12,8 %;  $p < 0,05$ ); НСТ-тесту спонтанного — щодо показників осіб контрольної групи (на 38,0 %;  $p < 0,01$ ).

Таким чином, у більшості (96,9 %) обстежених хворих на вульгарні вугри встановлено дисбіоз вмісту порожнини товстої кишки I—IV ступеня з переважно субклінічним чи латентним перебігом, які взаємозалежні зі ступенем тяжкості клінічних виявів дерматозу — найбільш істотні зміни біоценозу товстої кишки виявлено у хворих із середньотяжкими та тяжкими клінічними формами дерматозу.

Водночас у хворих на вульгарні вугри із супутніми змінами біоценозу порожнини товстої кишки простежувалися різного ступеня зміни показників системного імунітету — вірогідне зменшення кількості клітинних елементів — переважно Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, дисімуноглобулінемія, а також зниження ФА

фагоцитувальних клітин крові як на початковому (зменшення показників ФА і ФЧ), так і на завершальному етапах фагоцитарного процесу (зменшення НСТ-тесту спонтанного та НСТ-тесту стимульованого).

Порівняльний аналіз досліджуваних імунних показників виявив вірогідні відмінності у хворих на вульгарні вугри з різним ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки — найбільш істотні зміни показників системного імунітету та фагоцитозу встановлено у пацієнтів з дисбіозом товстої кишки II, III та особливо IV ступеня. На підставі результатів досліджень можна припустити, що порушення кишкової мікрофлори у хворих на вульгарні вугри є однією з можливих причин формування вторинного імунодефіцитного стану та обтяженого перебігу дерматозу, що обґрунтовує проведення в цих випадках на тлі

стандартного лікування диференційованої терапії змін біоценозу порожнини товстої кишки та раціональної імунокорекції.

### Висновки

У хворих на вульгарні вугри встановлено взаємозалежність між ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки, тяжкістю клінічних виявів дерматозу та характером змін показників системного імунітету і фагоцитозу, що обґрунтовує диференційоване призначення таким пацієнтам імунокоригувальних засобів та мультипробіотиків.

**Перспективою подальших досліджень** є розроблення та визначення ефективності комплексних методів лікування хворих на вульгарні вугри з проведенням імунокоригувальної та диференційованої терапії супутнього дисбіозу порожнини товстої кишки.

### Список літератури

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. Микроректологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.— 2003.— № 20. Приложение.— С. 66—76.
2. Васильева Е.С. Современные аспекты подхода к терапии acne vulgaris // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 2010.— № 1.— С. 62—64.
3. Волошина Н.О., Денисенко О.І., Васюк В.Л. Особливості клініки та перебігу вульгарних вугрів на тлі супутньої хелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 3 (50).— С. 16—21.
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. Калюжна Л.Д., Пацеля М.В., Бойчук А.М. та ін. Оцінка ефективності лікування препаратом «Цитеал» при інфекційних дерматозах та вугровій хворобі // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 154—157.
6. Карвацька Ю.П., Денисенко О.І. Функціональний стан цитоподібної залози у хворих на вульгарні вугри в регіоні з природним йододефіцитом // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2013.— № 1—2 (30).— С. 47—50.
7. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66—72.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
9. Незгода І.І., Науменко О.М. Дисбактеріоз кишківника у дітей: проблемні питання. Сучасні методи діагностики // Клин. иммунол., аллергол., инфектол.— 2011.— № 5.— С. 29—32.
10. Степаненко В.І., Шупенько М.М., Сизон О.О. та ін. Себорея, вугрова хвороби (акне) й акнеформні захворювання // Дерматологія, венерологія: підручник / За ред. проф. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— С. 344—374.
11. Федорич Л.Я., Степаненко В.І. Порівняльне дослідження показників вмісту IgA, IgG, IgM, циркулюючих імунних комплексів та фактора некрозу пухлин у сироватці та плазмі крові хворих на вугрову хворобу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 1 (32).— С. 40—43.
12. Шупенько О.М., Степаненко В.І. Дисбактеріоз кишечника у чоловіків, хворих на вугрову хворобу, та його взаємозв'язок з тяжкістю клінічного перебігу захворювання // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2013.— № 1—2 (30).— С. 13—25.
13. Admani S., Barrio V.R. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence // Dermatol. Therapy.— 2013.— Vol. 26, № 6.— P. 462—466.
14. Başak P.Y., Çetin E.S., Grşes E., Özseven A.G. The effects of systemic isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial floras in patients with acne vulgaris // J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.— 2013.— Vol. 27, N 3.— P. 332—336.
15. Bez Y., Yesilova Y., Ari M. et al. Predictive value of obsessive compulsive symptoms involving the skin on quality of life in patients with Acne vulgaris // Acta Dermato-Venereol.— 2013.— Vol. 93, N 6.— P. 679—683.
16. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris // Br. J. Dermatol.— 2013.— Vol. 168, N 3.— P. 474—485.
17. Hoover W.D., Davis S.A., Fleischer A.B., Feldman S.R. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris // J. Dermatol. Treatment.— 2014.— Vol. 25, N 2.— P. 97—99.
18. Murillo N., Raoult D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea // Futur. Microbiol.— 2013.— Vol. 8, N 2.— P. 209—222.
19. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgaris — psychosomatische Aspekte // J. Deutsch. Dermatol. Gesellschaft.— 2010.— Vol. 8, N 3 (suppl. 1).— P. S95—S104.
20. 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.
21. 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.

Ю.П. Карвацкая, О.И. Денисенко

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы*

## Состояние системного иммунитета у больных вульгарными угрями с разной степенью изменений биоценоза полости толстой кишки

**Цель работы** — изучить показатели системного иммунитета у больных вульгарными угрями с разной степенью изменения биоценоза полости толстой кишки.

**Материалы и методы.** Обследовано 65 больных вульгарными угрями в возрасте от 18 до 25 лет. У 20 (30,8 %) пациентов диагностировано легкую степень дерматоза, у 24 (36,9 %) — среднетяжелую, у 21 (32,3 %) — тяжелую. Состояние биоценоза полости толстой кишки у больных вульгарными угрями исследовано бактериологическим методом, для оценки состояния системного иммунитета и фагоцитоза использованы иммунологические методы.

**Результаты и обсуждение.** У большинства (96,9 %) обследованных больных вульгарными угрями установлены проявления дисбиоза полости толстой кишки I–IV степени, которые взаимосвязаны со степенью тяжести дерматоза и сопровождаются разной степени изменениями иммунных показателей, что проявляется количественным дефицитом преимущественно Т-клеточной популяции системного иммунитета и снижением активности фагоцитирующих клеток крови как на начальных, так и на заключительных этапах фагоцитоза. Наиболее существенные изменения показателей системного иммунитета и фагоцитоза установлены у больных вульгарными угрями с дисбиозом II, III и особенно IV степени, на основании чего можно предположить, что эти сопутствующие изменения биоценоза полости толстой кишки являются одной из возможных причин формирования у пациентов вторичного иммунодефицитного состояния и более тяжелого течения дерматоза.

**Выводы.** У больных вульгарными угрями установлена взаимосвязанность между степенью дисбиоза состава полости толстой кишки, тяжестью клинических проявлений дерматоза и характером изменений показателей системного иммунитета и фагоцитоза, что обосновывает дифференцированное назначение таким пациентам иммунокорректирующих препаратов и мультипробиотиков.

**Ключевые слова:** угри вульгарные, системный иммунитет, биоценоз, полость толстой кишки.

Yu.P. Karvatska, O.I. Denysenko

*Bukovyna State Medical University, Chernivtsi*

## The state of systemic immunity in patients with acne vulgaris with different degrees of changes in biocenosis of the large intestine

**Objective** — to identify the indices of systemic immunity in patients with acne vulgaris with different degrees of changes in the biocenosis of the large intestine contents.

**Material and methods.** The study involved 65 patients with acne vulgaris aged 18 to 25 years. Out of the overall number of patients, 20 persons (30.8 %) had a light form, 24 (36.9 %) — an average form and 21 (32.3 %) — a severe form of dermatosis. The assessment of the state of large intestine contents was done by bacteriological method, the evaluation of the systemic immunity and phagocytosis — by immunological methods.

**Results and discussion.** The majority of patients (96.9 %) suffering from acne vulgaris manifested the large intestine dysbiosis of I–IV degree which are interdependent with the severity of dermatosis and accompanied by changes in parameters of the immune system of different degrees. The changes in immunity are revealed by a quantitative deficiency of T-cell population and a decrease in activity of phagocytizing blood cells both at the initial and at the final stages of phagocytosis. The most essential changes in systemic immunity and phagocytosis were found in patients with acne vulgaris associated with dysbiosis of II, III and, especially, IV degrees of the disease. On the basis of these data it can be assumed that the changes of biocenosis in the large intestine are one of the possible causes of secondary immunodeficiency and aggravated course of dermatosis in these patients.

**Conclusions.** The patients with acne vulgaris manifested the interdependence between the degree of large intestine dysbiosis, the severity of clinical manifestations of dermatosis and the character of changes in indices of systemic immunity and phagocytosis. This fact proves the efficiency of the differential administration of immune correcting treatment and multiprobiotics to such patients.

**Key words:** acne vulgaris, systemic immunity, biocenosis, large intestine.

### Дані про авторів:

**Карвацька Юлія Павлівна**, асист. кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету 58002, м. Чернівці, вул. Лермонтова, 6. Тел. (0372) 52-20-86. E-mail: jula.karv@mail.ru

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

Т.С. Коновалова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Стан мікробіоценозу кишечника у хворих на вугрову хворобу та вплив його порушень на клінічний перебіг дерматозу

**Мета роботи** — визначити у хворих на вугрову хворобу чоловіків кількісні та якісні складові мікробіоценозу кишечника та проаналізувати можливість взаємозв'язку між ступенем відповідних дисбіотичних порушень і тяжкістю клінічного перебігу дерматозу.

**Матеріали та методи.** Наведено результати обстеження 138 чоловіків із запальною формою вугрової хвороби різного ступеня тяжкості за допомогою загальноклінічних, лабораторних та спеціальних методів дослідження, зокрема бактеріологічного дослідження кількісного та якісного складу мікробіоценозу кишечника пацієнтів.

**Результати та обговорення.** За результатами бактеріологічного дослідження кількісного та якісного складу мікробіоценозу кишечника виявлено високий вміст дріжджоподібних грибів роду *Candida*, а також інші кількісні та якісні порушення стану мікрофлори різного ступеня тяжкості, що було зумовлено проведенням неодноразових курсів антибіотикотерапії під час попереднього лікування цього дерматозу. Доведено існування взаємозв'язку між ступенем кількісних і якісних порушень мікробіоценозу кишечника та характером клінічного перебігу вугрової хвороби у чоловіків і тяжкістю шкірного запального процесу.

**Висновки.** Встановлено існування тісного взаємозв'язку між станом мікроекології травного каналу та характером клінічного перебігу вугрової хвороби. Дисбактеріоз кишечника може слугувати одним із чинників хронізації запального процесу та розвитку рецидивів вугрової хвороби. У зв'язку з цим у разі встановлення діагнозу вугрової хвороби доцільним є комплексне клінічне дослідження стану травного каналу та мікробіологічне дослідження мікроекології кишечника в цих хворих. Результати відповідних досліджень обов'язково мають бути враховані під час розроблення тактики комплексної індивідуалізованої терапії, зокрема стосовно раціональності призначення антимікотичних препаратів системної дії та пробіотиків.

## Ключові слова

Вугрова хвороба, чоловіки, мікробіоценоз кишечника, діагностика.

Вугрова хвороба (акне) спостерігається у 60–80 % осіб підліткового та юнацького віку [1, 2, 7, 19, 23, 27, 28, 30]. Частота виникнення і тривалість перебігу акне в осіб пубертатного віку мають відмінності. Зокрема, у дівчаток акне виникають і регресують раніше, ніж у хлопчиків. Найбільш виразний пік частоти виникнення акне у дівчаток спостерігається у 13–14 років, а в хлопчиків — у 15–16 років. У подальші роки юнацького віку рівень захворюваності на тяжчі клінічні форми акне зростає у хлопчиків та знижується у дівчаток [29]. Вугрову хворобу виявляють у 5 % жінок та в 3 % чоловіків раннього дорослого та дорослого віку. Перебіг захворювання в чоловіків характеризується тяжкими клінічними виявами [26].

Етіологію та патогенез вугрової хвороби вивчено недостатньо. За даними різних дослідників, провідними чинниками розвитку вугрової хвороби є: порушення складу і продукції шкірного сала, зміни гормонального та імунного статусу організму, порушення кератинізації фолікулярного каналу, інтенсивна колонізація протоків сальних залоз *Propionibacterium acnes*, розвиток запальної реакції у перифолікулярних ділянках, генетична схильність [14, 25].

Важливого значення набуває проблема вивчення мікроекології в організмі людини. Визначення терміну «мікроекологія» полягає у складовій системі динамічної рівноваги між фізіологічним статусом макроорганізму і мікробними асоціаціями, які колонізують загальний покрив

та органи, сполучені із зовнішнім середовищем, зокрема дихальну, сечостатеву і травну системи.

Первинна колонізація мікроорганізму плоду відбувається в родових шляхах матері. Для нормального мікробіоценозу відповідної колонізації характерним є домінування лактобактерій і присутності значної кількості біфідобактерій [20]. Після народження в органи травлення дитини проникають мікроорганізми зовнішнього середовища, переважно аеробні. На 3–4-ту добу життя фекальна мікрофлора дитини представлена не тільки лактобацилами і біфідобактеріями, а й ентерококами, ентеробактеріями, стафілококами, дріжджоподібними грибами та ін. [4]. Біфідобактерії є домінантним фізіологічним компонентом кишкового мікробіоценозу як у дітей, так і в дорослих [16]. Фізіологічна роль біфідобактерій, вміст яких становить 85–90 % нормальної мікрофлори травного каналу, полягає в стабілізації колонізаційної резистентності організму, а також у забезпеченні зв'язку з різними метаболічними процесами та впливі на імунологічну реактивність організму [18]. У кишковому каналі дорослої практично здорової людини налічується 5 видів біфідобактерій, зокрема *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adoloscensis*, *B. breve* [16].

Біфідобактерії виконують і регулюють різноманітні функції організму людини: процеси метаболізму біфідобактерій призводять до утворення органічних кислот і знижують рН кишкового середовища, що перешкоджає розмноженню патогенної мікрофлори кишечника. Вміст біфідобактерій у кишковому тракті сприяє зменшенню чисельності гемолізуючих лактокогативних форм *E. coli* і кишкових паличок зі зниженою ферментативною активністю [3, 13].

Видовий склад лактобактерій, які мешкають у кишковому тракті практично здорової людини, представлено *L. acidophilum* та *L. fermenti*. Ці лактобактерії володіють виразною антигоністичною активністю щодо умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема до *Proteus spp.*, що зумовлено їх спроможністю у процесі метаболізму утворювати молочну кислоту, пероксиди, активізувати продукцію лізоциму та інших антибіотикоподібних речовин. Крім того, лактобацилам відводиться імуномодельовальна роль у формуванні колонізаційної резистентності. Доведено також значення лактобактерій у зниженні рівня холестерину в крові, а також у збереженні балансу мікробних популяцій після антибіотикотерапії [21].

Вагомими в науковому та практичному аспекті є дослідження з вивчення функцій *E. coli* [17, 18]. Зокрема, було встановлено, що *E. coli* не тотально колонізують органи травлення, а меш-

кають у певних екологічних нішах — дистальних відділах тонкої кишки і грубій кишці. Наявність *E. coli* та інших представників ентеробактерій у вмісті шлунку, дванадцятипалої кишки, ротовій порожнині і жовчі є маркером порушення еубіотичного стану цих відділів травної системи. Встановлено, що основою антагонізму *E. coli* є продукти їхнього метаболізму, зокрема коліцини, які володіють бактерицидною дією щодо ряду патогенних мікроорганізмів. Доведено також спроможність *E. coli* синтезувати вітаміни, зокрема тіамін, рибофлавін і цианокобаламін, а також нікотинову, фолієву та пантотенову кислоти.

Серед інших представників мікробіоценозу кишкового тракту практично здорової людини виділяють також *Bacterioides* (грамнегативні анаеробні палички), незначну кількість мікробів роду *Proteus spp.* (0,01–0,001 % загальної кількості мікроорганізмів), а також стафілококів. Крім того, в мікрофлорі грубої кишки здорової людини можуть виявлятися дріжджоподібні гриби, зокрема *C. albicans*, *C. krusei*, кількість яких становить менше ніж  $10^4$  КУО/мл [15].

Дисбактеріоз кишечника характеризується змінами кількісного та якісного складу нормальної мікрофлори кишкового каналу. Ці зміни призводять до зменшення його функцій, а також до виникнення низки клінічних симптомів. На порушення динамічної рівноваги біоценозу кишечника впливають різноманітні чинники, зокрема прийом антибактеріальних і гормональних препаратів, інфекційні та інші захворювання, які призводять до зниження імунологічної реактивності організму, а також інші численні чинники [5, 15, 17, 20].

При дисбактеріозі кишечника знижується спроможність нормальної мікрофлори виконувати притаманні їй дезінтоксикаційну, ферментативну, антагоністичну, вітаміноутворюючу та інші функції. Встановлено, що при зменшенні чисельності субпопуляцій біфідо- і лактобактерій порушується контроль за кількісним і якісним складом нормальної кишкової мікрофлори, що виявляється підвищенням вмісту гемолітичної і лактокогативної *E. coli* та *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, грибів роду *Candida* [22].

Клінічні вияви дисбактеріозу кишечника реєструються пізніше розвитку мікробіологічних порушень у кишковому каналі. Ці вияви доволі різноманітні та характеризуються больовими відчуттями в животі, метеоризмом, нестійкими випорожненнями (пронеси, закрепи або їх чергування), стоматитами, мацерацією навколо-вхідникової ділянки, різними шкірними висипами та алергічними реакціями. Встановлено, що

поява та підвищення вмісту умовно-патогенних мікроорганізмів, не властивих біоценозу кишечника, призводить до зростання концентрації продуктів їх життєдіяльності, зокрема індолю, сірководню, скатоли та інших, які транспортуються з потоком крові в печінку, що негативно впливає на її функції, а також призводить до посилення симптомів інтоксикації організму [24].

На сьогодні запропоновано низку класифікацій дисбактеріозу кишечника. Найчастіше у практиці використовується класифікація Н.М. Грачової та співавт. [12], згідно з якою виділяють чотири ступені дисбактеріозу кишечника:

- перший — характеризується зміною чисельності (зменшення або збільшення) кишкової палички без наочних клінічних виявів;
- другий — змінюється чисельність кишкової палички та біфідобактерій, наочних клінічних виявів немає;
- третій — характеризується зменшенням чисельності лактофлори, помірним зниженням рівня кишкової палички, а також кишковими дисфункціями та зниженням імунологічної реактивності організму;
- четвертий — виявляються значні зміни аутофлори, зростає кількість патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, що колонізують вище розташовані відділи кишкового каналу, а також виникають виразні клінічні вияви з боку травного каналу.

Встановлено, що дисбактеріоз кишечника і мікробні інтоксикації суттєво знижують інтенсивність всмоктування лікарських препаратів у разі перорального їх застосування [5].

В останні десятиріччя профільні лікарі-дерматовенерологи вивчали питання впливу порушень складу мікрофлори кишечника на клінічні вияви різних захворювань шкіри [6, 8]. Зокрема, було доведено проникнення умовно-патогенної мікрофлори кишечника через гістогематичні бар'єри у кровоносне русло, що сприяло формуванню і підтриманню вторинних вогнищ інфекції в організмі. Доволі часто джерелом підтримання клінічних виявів хронічних дерматозів є індигенні мікроорганізми кишечника. Встановлено, що мікрофлора кишечника є певним бар'єром колонізації організму умовно-патогенними мікроорганізмами [36]. Водночас якісні та кількісні зміни мікрофлори супроводжуються утворенням негативних мікроекологічних умов для клітин організму хазяїна, що сприяє посиленню запальних і алергійних реакцій [21]. У публікаціях останніх років автори акцентують увагу на суттєвому патогенетичному значенні дисбіотичних порушень у кишечника для клінічного перебігу вугрової хвороби в жінок [8, 9, 10]. Водночас

питання патогенетичного впливу дисбактеріозу кишечника на розвиток і характер перебігу вугрової хвороби, зокрема у чоловіків, потребує поглибленого дослідження.

Відсутність одностайної думки серед лікарів-дерматовенерологів щодо значення захворювань травного каналу в патогенезі вугрової хвороби також вказує на доцільність проведення поглибленого дослідження цих порушень, зокрема у чоловіків.

## Матеріали та методи

Комплексно обстежено 138 чоловіків віком від 18 до 42 років із запальною формою вугрової хвороби різного ступеня тяжкості. Кількість хворих віком від 18 до 25 років становила 47 (34,1 %) осіб, від 25 до 30 років — 52 (37,6 %), від 30 до 35 років — 26 (18,9 %), від 35 до 42 років — 13 (9,4 %).

До контрольної групи здорових осіб без клінічних ознак вугрової хвороби увійшли 35 чоловіків, рандомізованих за віком з пацієнтами основної групи.

Клінічне дерматологічне обстеження чоловіків, хворих на вугрову хворобу, проведено шляхом клініко-морфологічного аналізу елементів висипки на шкірі з урахуванням візуалізації висипань, а також пальпації і дерматоскопії. Залежно від наявності та кількості комедонів, папульозних і папуло-пустульозних елементів висипки, а також вузлуватих і вузлувато-кістозних елементів та їх ускладнень (рубці) визначено тяжкість перебігу вугрової хвороби.

У всіх обстежених проведено також бактеріологічне дослідження стану мікробіоценозу кишечника. Результати бактеріологічного дослідження мікробіоценозу кишечника проаналізовано та оцінено згідно з методичними рекомендаціями Н.М. Грачової [12].

## Результати та обговорення

Серед 138 пацієнтів із запальними формами вугрової хвороби у 43 (31 %) встановлено другий ступінь тяжкості запального процесу (легкий клінічний перебіг), у 59 (43 %) — третій ступінь (клінічний перебіг середньої тяжкості), у 36 (26 %) — четвертий ступінь тяжкості вугрової хвороби (тяжкий клінічний перебіг).

Згідно з даними анамнезу, тривалість перебігу вугрової хвороби у чоловіків на час обстеження становила від 4 до 23 років. У 95 (69 %) пацієнтів перші клінічні вияви вугрової хвороби виникли в юнацькому віці, зокрема у 14—15 років, а у 43 (21 %) — у віці після 18 років.

У 102 (74 %) зі 138 обстежених чоловіків встановлено поширений характер запального

процесу, зокрема у 83 (60 %) — на шкірі обличчя, бічних поверхонь шиї, плечей, грудей, спини, у 19 (14 %) — на шкірі обличчя і плечей. У 36 (26 %) хворих запальний процес обмежувався тільки шкірою обличчя.

Відповідно до консультативних висновків лікарів суміжних спеціальностей та результатів лабораторних і спеціальних досліджень у частини обстежених виявлено різнопланову супутню патологію, зокрема хронічний гастрит — у 52 (38 %) пацієнтів, *Helicobacter pylori* у шлунку — у 81 (59 %), виразкову хворобу шлунка — у 5 (4 %), хронічний цистит — в 1 (1 %), вегето-судинну дистонію — у 23 (17 %), хронічний тонзиліт — у 5 (4 %), блефарокон'юнктивіт — у 4 (3 %), псоріаз — у 3 (2 %), atopічний дерматит — в 1 (1 %).

Згідно з анамнестичними даними у 68 (49 %) випадках встановлено обтяжливу спадковість стосовно вугрової хвороби. Потрібно також зазначити, що всі 138 обстежених чоловіків у минулому неодноразово зверталися до лікарів-дерматовенерологів зі скаргами на вугрову висипку. За словами пацієнтів, попередні неодноразові курси лікування вугрової хвороби включали антибіотики системної дії, зокрема тетрациклінового ряду та/або макролідів. Тривалість курсів перорального прийому цих препаратів становила від 1 до 6 міс. Усі пацієнти також вказували на проведення у минулому багаторазових курсів зовнішньої терапії вугрової висипки, зокрема зовнішніми антибіотиками та місцевими ретиноїдами.

Згідно з аналізом анамнестичних даних щодо характеру клінічного перебігу вугрової хвороби в усіх 43 хворих з другим ступенем тяжкості шкірного запального процесу встановлено чергування періодів загострення ремісії. Зі слів хворих, клінічні ремісії наставали після проведення курсів антибіотикотерапії. Тривалість цих ремісій становила від 3 до 5 міс.

У 47 (80 %) із 59 чоловіків, хворих на вугрову хворобу третього ступеня тяжкості шкірного запального процесу, тривалість ремісій після лікування становила від 2 до 3 міс, а у 12 (20 %) — від 3 до 4 міс.

У пацієнтів з вугровою хворобою четвертого ступеня тяжкості запального процесу (36 пацієнтів) після проведення попередніх курсів антибіотикотерапії елементи шкірної висипки повністю не регресували, але кількість нових елементів висипки зменшувалася.

У всіх 138 чоловіків, хворих на запальні форми вугрової хвороби, проведено мікробіологічне дослідження мікроценозу кишечника, зокрема його кількісного та якісного складу.

Згідно з результатами досліджень, у 92 (67 %) обстежених у кишечнику встановлено зменшен-

ня чисельності (або відсутність) повноцінної кишкової палички, у 63 (46 %) — біфідобактерій, у 52 (38 %) — лактобактерій. Загалом такі порушення виявлено в 94 пацієнтів.

В обстежених також діагностовано якісні зміни мікроценозу кишечника, зокрема у 50 (36 %) пацієнтів реєструвалося збільшення вмісту кишкової палички зі зниженими ферментативними властивостями ( $10^9$ – $10^{10}$  КУО/мл), а у 88 (64 %) — лактозонегативних ентеробактерій ( $10^9$ – $10^{10}$  КУО/мл). Крім того, в частини хворих встановлено високий вміст (понад  $10^4$  КУО/мл) ряду представників умовно-патогенної мікрофлори, що є непритаманним для мікроценозу кишечника практично здорової людини, зокрема у 61 (44 %) чоловіків виявлено кокові форми (*Staphylococcus spp.*), а у 29 (21 %) — *Proteus spp.*

У 94 (68 %) пацієнтів у дослідному матеріалі з кишечника, крім порушень чисельності повноцінної кишкової палички, біфідобактерій або лактобактерій, також виявлено гриби роду *Candida*. Зокрема в 71 (76 %) випадках чисельність дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* становила від  $10^5$  КУО/мл і більше.

З метою оцінювання тяжкості порушень мікроценозу кишечника пацієнтів з вугровою хворобою застосовано загальноприйняті на сучасному етапі класифікацію та критерії ступеня тяжкості дисбактеріозу кишечника.

Грунтуючись на показниках відповідних критеріїв, проведено детальний мікробіологічний аналіз стану та ступеня тяжкості порушень мікроценозу кишечника у 138 чоловіків, хворих на вугрову хворобу. У 26 (19 %) пацієнтів встановлено дисбактеріоз кишечника першого ступеня, у 23 (16 %) — другого ступеня, у 59 (43 %) — третього ступеня, у 30 (22 %) — дисбактеріоз четвертого ступеня.

При дисбактеріозі першого ступеня реєструвалися несуттєві зміни анаеробної частини мікроценозу кишечника, зокрема зменшення чисельності популяції повноцінної *E. coli* та збереження нормального вмісту біфідобактерій і лактобактерій. Дріжджоподібні гриби роду *Candida*  $\leq 10^4$  КУО/мл виявлено в 26 випадках. Суб'єктивних та об'єктивних симптомів при дисбактеріозі першого ступеня не було в більшості обстежених.

У хворих з дисбактеріозом кишечника другого ступеня на тлі незначного зменшення кількості біфідобактерій ( $10^7$ – $10^6$  КУО/мл) реєструвалося зменшення повноцінної *E. coli* ( $10^6$ – $10^5$  КУО/мл). Дріжджоподібні гриби роду *Candida* у кількості  $10^5$ – $10^6$  КУО/мл виявлено в усіх 23 чоловіків відповідної підгрупи. У 9 (39,1 %) простежувалися якісні зміни популяції *E. coli*,

зокрема збільшення кількості *E. coli* зі зниженими ферментативними властивостями. Крім того, в мікроценозі кишечника у 8 (34,8 %) чоловіків встановлено збільшення кількості кокових форм мікроорганізмів. У частини пацієнтів з дисбактеріозом кишечника другого ступеня реєструвалися окремі клінічні (суб'єктивні, об'єктивні) вияви захворювання.

В обстежених з вугровою хворобою та дисбактеріозом кишечника третього ступеня спостерігалось суттєве зменшення кількості біфідобактерій, лактобактерій та повноцінних кишкових паличок, а також збільшення кількості кокових форм мікроорганізмів та інших умовно-патогенних бактерій. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* (кількісний вміст  $10^5$  КУО/мл і більше) виявлено в усіх 59 хворих. Поєднання різних клінічних виявів, пов'язаних з дисбактеріозом кишечника третього ступеня діагностовано також у всіх 59 пацієнтів відповідної підгрупи.

При вугровій хворобі з дисбактеріозом кишечника четвертого ступеня реєструвалися суттєві порушення мікроценозу. Зокрема, у 17 (56,7 %) із 30 хворих не виявлено кишкової палички, а в 13 (43,3 %) — суттєве зменшення її кількісного вмісту. У всіх 30 обстежених чоловіків також не виявлено лактобактерій. Крім того, у 25 (83,3 %) хворих не було біфідобактерій, а у 5 (16,7 %) встановлено зменшення їх вмісту. У всіх 30 пацієнтів виявлено дріжджоподібні гриби роду *Candida* у кількості  $10^5$  КУО/мл та більше. Потрібно також зазначити, що в усіх хворих відповідної підгрупи встановлено збільшення чисельності патогенних мікроорганізмів, які не є характерними для мікроценозу кишечника практично здорової людини, зокрема *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*

Крім того, аналіз клінічних ознак дисбактеріозу кишечника четвертого ступеня у всіх 30 пацієнтів виявив поєднання різних суб'єктивних і об'єктивних ознак дисбактеріозу.

За результатами порівняльного аналізу перебігу вугрової хвороби, поширеності і характеру вугрової висипки та дисбактеріозу кишечника різного ступеня тяжкості встановлено кореляційний взаємозв'язк. Зокрема, серед 43 хворих на вугрову хворобу другого ступеня тяжкості у 24 (56 %) діагностовано дисбактеріоз кишечника першого ступеня, а у 19 (44 %) — дисбактеріоз кишечника другого ступеня. Серед 59 хворих на вугрову хворобу третього ступеня тяжкості у 2 (3 %) пацієнтів виявлено дисбактеріоз кишечника першого ступеня, у 4 (7 %) — дисбактеріоз другого ступеня, у 50 (85 %) — дисбактеріоз третього ступеня, у 3 (5 %) — дисбактеріоз четвертого ступеня. У 9 (25 %) із 36 хворих на вугрову хворобу четвертого ступеня діагностовано дисбактеріоз кишечника третього ступеня, а у 27 (75 %) — дисбактеріоз четвертого ступеня.

З урахуванням результатів порівняльного аналізу доведено, що наявність та ступінь патологічних порушень у мікроценозі кишечника впливає на характер клінічного перебігу вугрової хвороби та тяжкість шкірного запального процесу.

## Висновки

Встановлено тісний взаємозв'язок між станом мікроекології травного каналу та характером клінічного перебігу вугрової хвороби. Дисбактеріоз кишечника може слугувати одним з чинників хронізації запального процесу та розвитку рецидивів вугрової хвороби. У зв'язку з цим під час встановлення діагнозу вугрової хвороби доцільним є комплексне клінічне дослідження стану травного каналу та мікробіологічне дослідження мікроекології кишечника цих хворих. Результати досліджень потрібно обов'язково враховувати під час розроблення тактики комплексної індивідуалізованої терапії хворих на вугрову хворобу, зокрема стосовно раціональності призначення антимікотичних препаратів системної дії та пробіотиків.

## Список літератури

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Нижний Новгород: НГМА, 2003.— 160 с.
2. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2008.— 400 с.
3. Боковой А.Г., Нисевич Н.И. К вопросу о дисбактериозе кишечника у детей // Вопр. охраны матер. и детства.— 1990.— № 12.— С. 3—8.
4. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробоев А.А. Дисбактериоз желудочно-кишечного тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., гематол., колопроктол.— 1998.— Т. 7, № 1.— С. 66—70.
5. Бондаренко В.М., Горская Е.М. Новые подходы к моделированию, диагностике и лечению дисбактериозов кишечника // Медицинские аспекты микробной этиологии.— М.: Медицина, 1992.— № 6.— С. 23—26.
6. Бухарин О.В., Малышев А.В. Факторы персистенции кишечной микрофлоры при дисбиозе // Вестн. Росс. акад. мед. наук.— 1997.— № 3.— С. 19—22.
7. Бычкова Н.Ю., Загртдинова З.Н., Мерзляков В.А., Алексеева М.С. Акне: обращаемость и информированность пациентов // Клин. дерматол. и венерол.— 2012.— № 1.— С. 62—66.
8. Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н. Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей // Клин. дерматол.— 2001.— № 6.— С. 39—41.
9. Вольбин С.В. Диференційовані підходи до лікування хворих на вугрову хворобу з урахуванням метаболічних порушень, мікробіоценозу шкіри та кишечника: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 2008.— 16 с.

10. Вольбин С.В. Роль порушень мікроценозу кишечника при вулгарній хворобі і корекція препаратом Хілак форте // Здоровье женщины.— 2008.— № 2.— С. 176—180.
11. Воробьев А.А. Дисбактериоз — актуальная проблема медицины // Вестн. Росс. акад. мед. наук.— 1997.— № 3.— С. 4—7.
12. Грачева Н.М., Гончарова Г.И., Аваков А.А. и др. Применение бактерицидных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями / Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: методические рекомендации.— М., 1986.— 23 с.
13. Ефимов Б.А. Дисбактериозы и их коррекция кисломолочными продуктами, приготовленными с использованием индигенных микроорганизмов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1993.— 24 с.
14. Каложная Л.Д., Шухтин В.В. Современный взгляд на роль половых гормонов у больных мужчин с угревой болезнью // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 1—2 (7).— С. 214—215.
15. Коршунов В.М. Проблема регуляции микрофлоры кишечника // Журн. микробиол.— 1995.— № 3.— С. 45—48.
16. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника.— М.: Медицина, 1989.— 207 с.
17. Куваева И.Б. Влияние элементарных факторов на микробную экологию желудочно-кишечного тракта / Тез. докл. Всеросс. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского «Дисбактериозы и эубиотики».— М., 1996.— С. 17.
18. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей.— М.: Медицина, 1991.— 239 с.
19. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66—72.
20. Ленцнер А.А. Социальные и медицинские аспекты проблемы дисбактериоза / Тез. докл. Всеросс. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского «Дисбактериозы и эубиотики».— М., 1996.— С. 23.
21. Леонтьева А.Г., Кустос В.С., Евстифейкина Р.А. Опыт комплексного использования кисломолочных бифидо- и лактосодержащих продуктов при кишечных дисбактериозах у детей и взрослых // Тез. докл. Всеросс. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского «Дисбактериозы и эубиотики».— М., 1996.— С. 22.
22. Парфенов А.И., Калоев Ю.К., Софронова С.А., Федотова Н.Г. Дисбактериоз кишечника // Укр. мед. часопис.— 1998.— № 3 (5).— С. 65—70.
23. Проценко Т.В. Местная терапия *acne vulgaris* с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств (обзор литературы) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 55—61.
24. Шендеров Б.А., Манвелосова Ш.А. Функциональное питание: Микробиологические аспекты.— М.: Медицина, 1994.— 148 с.
25. Шухтин В.В. Уровень половых гормонов у мужчин, больных угревой болезнью // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 3—4 (7).— С. 65—68.
26. Юцковская Я.А., Еременко И.Е., Ковальчук Е.В., Юцковская И.А. Терапия акне в зависимости от степени тяжести заболевания: клинический опыт // Вестн. эст. медицины.— 2011.— Т. 10, № 3.— С. 2—8.
27. Abdel-Hafez K., Mabran A., Hofny E. et al. The impact of *acne vulgaris* on the quality of life and psychologic status in patients from upper Egypt // Internat. J. of Dermatol.— 2009.— Vol. 48, N 3.— P. 280—285.
28. Amado J.M., Matos M., Abren A. et al. The prevalence of *acne vulgaris* in the north of Portugal // J. of the Eur. Acad. of Dermatol. and Venerol.— 2006.— Vol. 20, N 10.— P. 1287—1295.
29. Dreno B., Pola F., Pawin H. et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe // J. of the Eur. Acad. of Dermatol. and Venerol.— 2011.— Vol. 25, N 1.— P. 43—48.
30. Poli F., Pernet A., Verschooze M. Epidemiological study on adult *acne* // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— Vol. 56.— P. AB13.

Т.С. Коновалова

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ

## Состояние микробиоценоза кишечника у больных угревой болезнью и влияние его нарушений на клиническое течение дерматоза

**Цель работы** — определить у больных угревой болезнью мужчин количественные и качественные составляющие микробиоценоза кишечника и проанализировать возможность взаимосвязи между степенью соответствующих дисбиотических нарушений и тяжестью клинического течения дерматоза.

**Материалы и методы.** Представлены результаты обследования 138 мужчин, больных воспалительной формой угревой болезни различной степени тяжести с помощью общеклинических, лабораторных и специальных методов исследования, в том числе бактериологического исследования количественного и качественного состава микробиоценоза кишечника пациентов.

**Результаты и обсуждение.** В результате бактериологического исследования количественного и качественного состава микробиоценоза кишечника обнаружено высокое содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также другие количественные и качественные нарушения состояния микрофлоры различной степени тяжести, что было обусловлено проведением неоднократных курсов антибиотикотерапии при предыдущем лечении этого дерматоза. Доказана взаимосвязь между степенью количественных и качественных нарушений микробиоценоза кишечника и характером клинического течения угревой болезни у мужчин и тяжестью кожного воспалительного процесса.

**Выводы.** Установлена тесная взаимосвязь между состоянием микроэкологии пищеварительного канала и характером клинического течения угревой болезни. Дисбактериоз кишечника может служить одним из факторов хронизации воспалительного процесса и развития рецидивов угревой болезни. В связи с этим при установлении диагноза угревой болезни целесообразно комплексное клиническое исследование состояния пищеварительного канала и микробиологическое исследование микроэкологии кишечника у этих больных. Результаты соответствующих исследований обязательно должны учитываться при разработке тактики комплексной индивидуализированной терапии, в частности относительно рациональности назначения противогрибковых препаратов системного действия и пробиотиков.

**Ключевые слова:** угревая болезнь, мужчины, микробиоценоз кишечника, диагностика.

T.S. Konovalova

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Condition of intestinal microbiocenosis in patients with acne and its effect on the clinic process of dermatosis

**Objective** – to identify quantitative and qualitative components of intestinal microbiocenosis and to analyze the possibility of relation between degree of relevant dysbiotic disorders and severity of the clinical course of dermatosis in patients (men) with acne.

**Materials and methods.** The results are presented of the examination of 138 male patients with inflammatory forms of acne of varying severity with the use of clinical, laboratory and special methods of investigation, including bacteriological examination of quantitative and qualitative composition of intestinal microbiocenosis.

**Results and discussion.** Results of bacteriological investigation of quantitative and qualitative components of intestinal microbiocenosis showed a high level of *Candida* and other quantitative and qualitative microflora abnormalities of different severity resulting from the previous repeated treatment of this dermatosis with courses of antibiotics. The relationship was proved between the degree of quantitative and qualitative deficiencies of intestinal microbiocenosis and the nature of clinical course of acne in men and the severity of skin inflammation.

**Conclusions.** A close relationship has been detected between the state of microecology of the alimentary canal and the nature of clinical course of acne. Intestinal dysbiosis may be a factor in chronic inflammation and relapse of acne. In this regard, complex clinical study of the state of the alimentary canal and microbiological study of intestinal microecology in these patients is advisable for the diagnosis of acne. The results of the study should be taken into account when developing tactics of comprehensive individualized therapy, in particular, for prescription of systemic antifungal drugs and probiotics.

**Key words:** acne, men, intestinal microbiocenosis, diagnosis.

---

### Дані про автора:

Коновалова Тетяна Сергіївна, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корпус 2  
E-mail: derma-kafedra@ukr.net

Н.Г. Вірстюк<sup>1</sup>, М.М. Никифорок<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

<sup>2</sup>КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»

## Роль адипоцитокінів у перебігу псоріазу на тлі метаболічного синдрому

**Мета роботи** — встановити взаємозв'язок між рівнями лептину, адипонектину і тяжкістю перебігу псоріазу на тлі метаболічного синдрому (МС).

**Матеріали та методи.** Обстежено 74 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз. Пацієнтів було поділено на дві групи: I група — 38 хворих на псоріаз без МС; II група — 36 хворих на псоріаз з МС. До групи контролю увійшли 20 здорових осіб. Для оцінки тяжкості псоріазу використовували PASI. Метаболічний синдром діагностували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005). Проводили визначення ІМТ, ГГТ, ЕІ, НОМА-ІР, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ. Рівні лептину та адипонектину визначали за допомогою імуноферментного аналізу.

**Результати та обговорення.** Клінічні вияви псоріазу були більше вираженими у хворих з діагностованим МС. За показниками ліпідного спектра крові виявлено більше виражені зміни в пацієнтів з поєднанням псоріазу та МС, що характеризувалися збільшенням вмісту в крові ХС, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ та збільшенням у крові показників інсулінорезистентності — ЕІ та НОМА-ІР. Псоріаз у пацієнтів з МС характеризується більш високим вмістом лептину в сироватці крові і низьким рівнем адипонектину сироватки, ніж у пацієнтів без МС та порівняно з контрольною групою.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про взаємозв'язок між рівнем лептину, адипонектину і тяжкістю перебігу псоріазу.

### Ключові слова

Псоріаз, метаболічний синдром, лептин, адипонектин.

Питанням етіології, патогенезу та лікування псоріазу присвячено значну кількість робіт. Поширеність псоріазу у світі невпинно зростає і становить майже 3 %, реальна кількість хворих в Україні перевищує 1 млн [2, 7]. Серед пацієнтів дерматологічних стаціонарів частка хворих на псоріаз становить 15–20 %. Рівень смертності серед пацієнтів з тяжким перебігом псоріазу значно вищий, ніж у людей без нього. При псоріатичній артропатії смертність вища порівняно з популяційною (у чоловіків — на 59 %, у жінок — на 65 %) [5]. Значна поширеність, нез'ясованість етіології та патогенезу, досить частий розвиток ускладнених форм є характерними особливостями захворювання, що нерідко призводять до тривалої втрати працездатності. Через брак раціональних лікувальних засобів псоріаз є не лише медичною проблемою, а й соціальною [7, 9].

На сьогодні спостерігається збільшення частоти коморбідної патології. Поєднання псоріазу

та метаболічного синдрому (МС) заслуговує особливої уваги [5, 8]. Згідно зі статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих з інсулінорезистентністю становить у Європі 40–60 млн. В індустріальних країнах поширеність МС серед населення за 30 років сягає 10–20 %, у США — 25 % [1]. Раніше вважали, що МС — це патологічний стан людей середнього віку, переважно жінок. Однак проведені під егідою Американської асоціації діабету обстеження демонструють стійке збільшення кількості випадків МС у підлітків та молоді. Зокрема, за даними University of Washington (Seattle) у період 1994–2000 років частота МС серед підлітків зросла з 4,2 до 6,4 %. У загальнонаціональних масштабах кількість підлітків і молодих людей, які страждають від МС, оцінюється в більше ніж 2 млн. Експерти припускають, що до 2025 року у світі 300 млн осіб матимуть МС [10]. Дослідженнями доведено, що МС

призводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань навіть без класичних факторів ризику, подвоює ризик їх розвитку протягом найближчих 5–10 років та у 3–6 разів збільшує ризик виникнення цукрового діабету типу II [3, 6].

Доведено, що в патогенезі МС відіграють роль зміни в системі адипоцитокінів у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами, до найбільш значущих факторів належать лептин, адипонектин, фактор некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ), інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 та інші [1, 6]. Функціями лептину є: центральна регуляція апетиту; регуляція рівня продукування інсуліну; стимуляція синтезу та активації цитокінів при системному запаленні; підтримання ендотеліальної дисфункції; посилення продукції активних форм кисню, що призводить до системного оксидантного стресу; вплив на імунну відповідь шляхом підвищення продукції цитокінів та активації фагоцитозу, стимуляція ангіогенезу; також лептин є тригерним фактором статевого дозрівання. Адипонектин регулює енергетичний гомеостаз і має протизапальний та антиатерогенний ефект [4]. Особливості перебігу такої коморбідної патології – поєднання псоріазу та МС – вивчено недостатньо [5, 8].

Мета роботи – встановити взаємозв'язок між рівнями лептину, адипонектину і тяжкістю перебігу псоріазу на тлі МС.

Завдання дослідження – оцінити зміни ліпідного спектра крові у хворих на псоріаз на тлі МС; вивчити показники інсулінорезистентності у хворих на псоріаз на тлі МС; визначити динаміку показників вмісту у крові лептину та адипонектину у хворих на псоріаз на тлі МС; вивчити вплив адипоцитокінів на перебіг псоріазу на тлі МС.

## Матеріали та методи

Обстежено 74 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз. Тривалість захворювання становила  $(9,51 \pm 3,43)$  року. Псоріатичне ураження мало поширений характер в усіх хворих. Для оцінки тяжкості псоріазу використовували індекс PASI (Psoriatic Area and Severity Index). МС діагностували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005). Проведено визначення антропометричних характеристик з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ), яку розраховували за формулою Кетле (ІМТ = МТ/Р<sup>2</sup>, де МТ – маса тіла, кг; Р – ріст, м). Для з'ясування типу ожиріння розраховували співвідношення окружності талії до окружності стегон. Усіх пацієнтів було розділено на дві групи: I група включала 38 хворих на псоріаз без МС (вік –

$(42,8 \pm 5,7)$  року; ІМТ –  $(21,3 \pm 2,6)$  кг/м<sup>2</sup>; PASI –  $20,2 \pm 3,4$ ); II група – 36 хворих на псоріаз з МС (вік –  $(43,8 \pm 6,1)$  року; ІМТ –  $(33,4 \pm 4,8)$  кг/м<sup>2</sup>; PASI –  $27,8 \pm 4,0$ ). До групи контролю входили 20 здорових (вік –  $(42,5 \pm 5,9)$  року; ІМТ –  $(22,0 \pm 2,4)$  кг/м<sup>2</sup>). Для контролю вуглеводного обміну натще визначали концентрацію глюкози глюкозооксидазним методом, проводили глюкозотолерантний тест (ГТТ). Рівень ендогенного інсуліну (ЕІ) визначали імуноферментним методом з використанням реактивів DRG Diagnostics (Німеччина). Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою НОМА-IR = [глюкоза натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкМО/мл)] ÷ 22,5. Для оцінки ліпідного спектра крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням стандартних тест-систем фірми «Ольвекс Діагностикум» (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі. Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували послідовно за формулою W.T. Friedeald: ЛПНЩ = ЗХС – (ЛПВГ + ТГ/2,2), а рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – за формулою ЗХС – ЛПВЩ – ЛПНЩ. Рівні лептину та адипонектину визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Для визначення рівнів лептину застосовували набори ELISA (DRG, Німеччина), адипонектину – Elisa (BioVendor, Чехія). Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Statistica 7,0 for Windows. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ . Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

## Результати та обговорення

За результатами досліджень прогресивну стадію псоріазу діагностовано у 15 (39,5 %) хворих I групи і 17 (47,2%) хворих II групи, стаціонарну – у 23 (60,5 %) хворих I групи і 19 (52,7 %) хворих II групи.

Клінічні вияви псоріазу в обох групах були представлені псоріатичними бляшками різної форми та розмірів, локалізовані переважно на розгинальних поверхнях нижніх і верхніх кінцівок, бокових поверхнях тулуба і в поперековій ділянці. Місцями спостерігався зливний характер уражень. Під час обстеження в усіх пацієнтів визначалися вияви псоріатичної тріади Ауспіца. Проте свербіж, біль і печіння були більше вираженими у хворих на псоріаз II групи з діагностованим МС: PASI становив

21,40 ± 1,69 порівняно з 15,37 ± 1,05 у хворих II групи без МС (p < 0,05).

Аналіз показників ліпідного спектра крові дав можливість виявити зміни у хворих обох груп, що є характерними для перебігу псоріазу [3]. Проте ці зміни були більше вираженими у II групі при МС і характеризувалися підвищенням вмісту у крові ХС, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ (p < 0,05). Характерним для хворих на псоріаз з МС було збільшення в крові показників інсулінорезистентності — EI (p < 0,05) та НОМА-IR (p < 0,05) порівняно з пацієнтами I групи та здоровими особами (таблиця).

За результатами дослідження у хворих на псоріаз II групи на тлі МС збільшення вмісту лептину у крові виявлено в 94,4 % випадків порівняно з 42,1 % випадків у хворих I групи без МС (p < 0,05); показник лептину перевищував такий у хворих I групи в 3,23 разу (p < 0,01), у 5,07 разу — у здорових (p < 0,01). Встановлено взаємозв'язок між лептинемією і тяжкістю перебігу псоріазу, показниками МС та інсулінорезистентності. Зокрема, кореляції між вмістом лептину та ІМТ (r = 0,32; p < 0,05), вмістом ТГ (r = 0,57; p < 0,05), показником НОМА-IR (r = 0,61; p < 0,05) і PASI (r = 0,24; p < 0,05) були вірогідними і вказують на роль лептину в розвитку і більш тяжкому перебігу псоріазу на тлі МС.

Гіпоадипонектемію виявлено у 88,9 % випадків серед хворих на псоріаз II групи на тлі МС і у 57,9 % випадків серед хворих на псоріаз II групи без МС. Вміст адипонектину в крові хворих II групи був меншим, ніж у хворих I групи, на 25,60 % (p < 0,05), ніж у здорових — на 48,40 % (p < 0,01). Виявлено, що показник вмісту адипонектину в крові хворих на псоріаз негативно корелює з PASI (r = 0,49; p < 0,05) і сприяє тяжкому перебігу захворювання, особливо на тлі МС.

## Висновки

1. У хворих на псоріаз при МС визначається більш часте і виражене збільшення вмісту

Таблиця. Динаміка показників адипоцитокінів, ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності у хворих на псоріаз залежно від наявності метаболічного синдрому (M ± m)

Показник	Здорові (n = 20)	I група (n = 38)	II група (n = 36)
ЗХС, ммоль/л	4,38 ± 0,24	4,95 ± 0,27*	5,85 ± 0,42**
ТГ, ммоль/л	1,28 ± 0,08	1,61 ± 0,18*	2,24 ± 0,12**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,31 ± 0,08	1,25 ± 0,07	0,95 ± 0,09**
ЛПНЩ, ммоль/л	2,37 ± 0,19	2,80 ± 0,23*	3,51 ± 0,22**
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77 ± 0,05	0,81 ± 0,06	1,11 ± 0,05**
EI, мкМО/мл	17,53 ± 0,81	18,13 ± 1,12	25,65 ± 0,74**
НОМА-IR	1,81 ± 0,13	2,09 ± 0,20	3,50 ± 0,31**
Лептин, нг/мл	8,15 ± 0,52	12,76 ± 1,05*	41,22 ± 1,38**
Адипонектин, мкг/мл	15,60 ± 0,59	10,82 ± 0,74	8,05 ± 0,62**

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

лептину в крові та зменшення вмісту адипонектину.

2. Виявлено негативний вплив лептинемії і гіпоадипонектемії на перебіг псоріазу за кореляціями між показниками вмісту в крові лептину, адипонектину та PASI.

3. Встановлено взаємозв'язок між лептинемією і МС та інсулінорезистентністю, що свідчить про його роль у патогенезі поєднаної патології — псоріазу та МС.

**Перспективами подальших досліджень** є вивчення ефективності комплексних схем лікування хворих на псоріаз з МС з урахуванням впливу на метаболічні порушення.

## Список літератури

1. Бутрова С.А. Метаболічний синдром: патогенез, клініка, діагностика, підходи до лікування // Росс. мед. журнал.— 2001.— № 2.— С. 56—60.
2. Галнікіна С.О. Сучасний погляд на патогенез серцево-судинної патології в хворих на псоріатичну хворобу / Галнікіна С.О., Козлова М.В. // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2009.— № 1—2 (12).— С. 114—134.
3. Гідзинська І.М., Мороз Г.С., Ласиця Т.С., Безугла М.В. Метаболічний синдром та серцево-судинний ризик: сучасний погляд на проблему // Артеріальна гіпертензія.— 2012.— № 2 (22).— С. 57—58.
4. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокіни: біологічні, патофізіологічні та метаболічні ефекти // Внутр. медицина.— 2009.— № 3.— С. 18—26.
5. Лыкова С.Г., Немчинова О.Б., Петренко О.С. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 2003.— № 4.— С. 34—37.
6. Мітченко О.І. Діагностика та лікування метаболічного синдрому: наукова заява АНА та NHLBI // Мистецтво лікування.— 2006.— № 9.— С. 45—47.
7. Притуло А.О., Бабанин В.А. Терапія NB8UVB (311 нм) как современный патогенетически обоснованный метод коррекции системного воспаления у больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1 (44).— С. 19—24.
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—35.
9. Федоренко О.С. Клінічний досвід терапії псоріазу // Укр.

- журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1 (44).— С. 59—62.
10. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // Lancet.— 2005.— Vol. 365.— P. 1415—1428.

Н.Г. Вирстюк<sup>1</sup>, М.М. Никифоруку<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

<sup>2</sup> КУ «Івано-Франківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»

## Роль адипоцитокинов в течении псориаза на фоне метаболического синдрома

**Цель** — установить взаимосвязь между уровнями лептина, адипонектина и тяжестью течения псориаза на фоне метаболического синдрома (МС).

**Материалы и методы.** Обследовано 74 больных неосложненным бляшечным псориазом. Пациенты были разделены на две группы: I группа — 38 больных псориазом без МС, II группа — 36 больных псориазом с МС. В группу контроля вошли 20 здоровых лиц. Для оценки тяжести псориаза использовали PASI. Метаболический синдром диагностировали согласно рекомендаций International Diabetes Federation (2005). Проводили определение ИМТ, ГТТ, EI, НОМА-IR, ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП. Уровни лептина и адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты и обсуждение.** Клинические проявления псориаза были более выраженными у больных с диагностированным МС. По показателям липидного спектра крови выявлены более выраженные изменения у пациентов с сочетанием псориаза и МС, характеризовавшиеся увеличением содержания в крови ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП и увеличением в крови показателей инсулинорезистентности — EI и НОМА-IR. Псориаз у пациентов с МС характеризуется более высоким содержанием лептина в сыворотке крови и низким уровнем адипонектина сыворотки, чем у пациентов без МС и по сравнению с контрольной группой.

**Выводы.** Результаты исследования показывают на взаимосвязь между уровнями лептина, адипонектина и тяжестью течения псориаза.

**Ключевые слова:** псориаз, метаболический синдром, лептин, адипонектин.

N.G. Virstyuk<sup>1</sup>, M.M. Nykyforuk<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary

## The role of adipocytokines in psoriasis at the background of metabolic syndrome

**The aim** — to establish the relationship between the levels of leptin, adiponectin and severity of psoriasis at the background of metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** We examined 74 patients with uncomplicated plaque psoriasis. The patients were divided into two groups: I group — 38 patients with psoriasis without MS, II group — 36 patients with psoriasis with MS. The control group included 20 healthy individuals. PASI was used for assessing the severity of psoriasis. Metabolic syndrome was diagnosed according to the recommendations of the International Diabetes Federation (2005). We determined BMI, GTT, EI, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, VLDL. Adiponectin and leptin levels were determined by ELISA.

**Results and discussion.** Clinical manifestations of psoriasis were more pronounced in patients with diagnosed MS. Lipid profile indexes revealed more pronounced changes in patients with a combination of psoriasis and MS, characterized by an increased blood cholesterol, triglycerides, LDL, VLDL and increased blood indicators of insulin resistance — EI and HOMA-IR. Psoriasis in patients with MS had higher levels of serum leptin and lower levels of serum adiponectin than the patients without MS and the control group.

**Conclusions.** The results show the relationship between the levels of leptin, adiponectin and the severity of psoriasis.

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

### Дані про авторів:

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

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

**Никифоруку Марина Михайлівна**, лікар-ординатор КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»

Е.Ю. Корецкая

Запорожский государственный медицинский университет

# Дифференцированные показания и методика комплексной терапии при угревой болезни, осложненной малассезиозом кожи

**Цель работы** — разработать дифференцированные показания, комплексную методику лечения больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом, и дать клинико-лабораторную оценку ее эффективности.

**Материалы и методы.** Среди 120 больных угревой болезнью (45,8 % мужчин и 54,2 % женщин) в 100 случаях выявлен сопутствующий малассезиоз кожи. Проведен кластерный сопоставительный анализ клинико-лабораторных данных и разработаны методы комплексной дифференцированной терапии с оценкой ее результатов.

**Результаты и обсуждение.** Сопоставительный анализ клинических проявлений и течения дерматозов, лабораторных показателей ( $Ca^{++}$ , гормоны, микробиоценоз кожи, себометрия, корнеометрия, иммунный статус) позволил разделить 100 больных в две клинико-терапевтические группы. 40 пациентам первой группы рекомендовали прием итраконазола, азитромицина, субалина, тиотриазолина, экстракта артишока, левоцетиризина, витамина С, тиогамы-турбо, сульсеновой пасты наружно, азелаиновой кислоты, УФО. 30 больным второй группы были назначены аналогичные препараты с увеличением дозы и продолжительности приема, вместо субалина — тилорон, дополнительно дексаметазон.

Группы сравнения из 30 больных угревой болезнью и малассезиозом и 20 больных угревой болезнью без малассезиоза пролечены по общепринятой методике. У 70 больных основной группы в отличие от группы сравнения отмечено увеличение периода ремиссий, отсутствие прогрессирования дерматозов, а также осложнений от проводимой терапии, снижение частоты рецидивов, благоприятные сдвиги лабораторных показателей.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют об обоснованности и более высокой эффективности предложенного комплексного дифференцированного метода лечения больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи, что позволяет рекомендовать ее для внедрения в практическое здравоохранение.

## Ключевые слова

Угревая болезнь, малассезиоз, патогенез, анализ, эффективность лечения.

Угревая болезнь (УБ) занимает первое место в структуре косметической патологии и третье — по частоте обращения больных к дерматовенерологам и косметологам, при этом увеличивается количество больных старше 30 лет [1, 4, 7]. УБ — это мультифакториальное системное хроническое заболевание организма с поражением сальных желез и волосяных фолликулов, в развитии которого важную роль играют изменения гормонального фона, нарушения иммунного статуса, микроциркуляции кожи, смешанная инфекция, дефицит цинка в организме, расстройства пищеварительной системы, наследственность [6, 10, 11]. Актуальной проблемой остается и терапия УБ. Сложный патогенез акне

требует применения лечебных методов, чтобы активно воздействовать на гиперактивацию андрогенами сальных желез, гиперкератоз выводного протока сально-волосяного фолликула, колонизацию сальной железы микроорганизмами, воспаление и иммунный ответ [2, 3, 12]. Успешное лечение акне возможно при адекватном подборе препаратов с учетом стадии заболевания, возраста больного, типа кожи, сопутствующей патологии и образа жизни [5, 8, 9].

Цель работы — разработать дифференцированные показания, комплексную методику лечения больных УБ, осложненной малассезиозом, и дать клинико-лабораторную оценку ее эффективности.

## Материалы и методы

Мы наблюдали 120 больных УБ — 55 мужчин и 65 женщин в возрасте 16—27 лет. Длительность заболевания составила 3—8 лет. Папуло-пустулезные угри диагностированы у 102 пациентов, узловато-кистозные — у 18. Малассезиоз кожи установлен в виде разноцветного лишая, гнойного фолликулита, кератоза Дарье, пситириаза волосистой части головы, как сопутствующий фактор — у 100 больных УБ.

В зависимости от установленных уровней сдвигов больные были объединены в две клинико-терапевтические группы, которые различались жалобами, анамнезом больных, особенностями клинических проявлений и течения дерматоза, выраженностью изменений показателей иммунного статуса, микробиоценоза кожи, себометрии, корнеометрии, уровня кальция крови и гормонального спектра.

## Результаты и обсуждение

Первую группу составили 60 больных УБ, в основном второй и частично третьей стадий без явлений пролиферации и значительной пустулизации угревой болезни, с невоспалительными поверхностными формами малассезиоза (простой пситириаз волосистой части головы, гнейс, себорейный дерматит, экзематид Дарье), негнойным фолликулярным малассезиозом (комедоны, негнойный фолликулит и фолликулярный экзематид), которые были обусловлены в основном *M. furfur*, *M. pachidermatis*. Содержание Са<sup>++</sup> в плазме составило в среднем (2,9 ± 0,16) нмоль/л, уровень паратгормона — (9,2 ± 0,9) нмоль/л, кальцитонина — (7,98 ± 0,5) нмоль/л. Показатель рН кожи лица составлял 6,9 ± 0,21, а на других участках кожи — 6,0 ± 0,03, жирность — (49,4 ± 4,8) и (37,2 ± 3,8) мкг/см<sup>2</sup> соответственно, влажность — (20,3 ± 0,54) и (29,8 ± 0,18) у. е. Микробиоценоз кожи лица был представлен дрожжеподобными грибами, ассоциациями малассезий и *Candida*, кокковой флорой и *P. acnes* в относительно небольших количествах, а непораженной кожи — стафилококком дермальным, *Malassezia*, *P. acnes*.

В иммунном статусе больных первой группы отмечены: фагоцитарный индекс (ФИ) — 52,4 ± 4,82; фагоцитарное число (ФЧ) — 5,8 ± 0,48; нейтрофилы — 5,1 ± 0,28; НСТ-тест — (17,1 ± 1,1) %; лейкоциты — 5,81 ± 0,42, лимфоциты — 1,22 ± 0,14, CD3<sup>+</sup> — (0,88 ± 0,07) · 10<sup>9</sup>/л и (0,98 ± 0,06) · 10<sup>9</sup>/л, CD4<sup>+</sup> соответственно: (0,44 ± 0,05) · 10<sup>9</sup>/л и (0,51 ± 0,04) · 10<sup>9</sup>/л, CD8<sup>+</sup> — (0,31 ± 0,02) · 10<sup>9</sup>/л и (0,38 ± 0,03) · 10<sup>9</sup>/л, CD16<sup>+</sup> — (0,32 ± 0,01) · 10<sup>9</sup>/л, CD22<sup>+</sup> — (0,32 ± 0,02) · 10<sup>9</sup>/л и (0,33 ± 0,02) · 10<sup>9</sup>/л, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> — (1,28 ± 0,03) · 10<sup>9</sup>/л, IgG —

(16,8 ± 1,1) г/л и IgM — (1,82 ± 0,1) г/л, ИЛ-10 — (31,4 ± 5,8) п<sup>2</sup>/мл, ИЛ-12 — (88,4 ± 9,1) п<sup>2</sup>/мл.

Вторая группа состояла из 40 больных УБ третьей и четвертой стадий с ярко выраженными воспалительными изменениями, крупными пустулами, кистами и индуративными элементами, с проявлениями малассезиоза в виде малассезийного пустулеза, разноцветного лишая, комедонов, экзематидов Дарье, обусловленными *M. globosa*, *M. obtusus*, *M. furfur*. Содержание Са в плазме в среднем составляло (4,14 ± 0,28) нмоль/л, уровень паратгормона — (12,2 ± 0,9) нмоль/л, кальцитонина — (8,31 ± 0,54) нмоль/л. рН кожи лица — 7,5 ± 0,28, жирность — (58,4 ± 5,2) мкг/см<sup>2</sup>, влажность — (14,8 ± 0,12) мкг/см<sup>2</sup>. Микробиоценоз представлен на коже лица в виде комбинации *M. furfur*, *P. acnes*, *C. albicans*, грамотрицательной палочки, *S. aureus*, вне очагов поражения — *S. aureus*, малассезии, *C. albicans*.

В иммунном статусе больных второй клинико-терапевтической группы отмечены: ФИ — 41,2 ± 4,8; ФЧ — 4,1 ± 0,42, нейтрофилы — (4,82 ± 0,24) · 10<sup>9</sup>/л, НСТ-тест — 14,8 ± 1,83, лейкоциты — (4,88 ± 0,6) · 10<sup>9</sup>/л, лимфоциты — (0,98 ± 0,16) · 10<sup>9</sup>/л, CD3<sup>+</sup> — (0,63 ± 0,03) · 10<sup>9</sup>/л, CD4<sup>+</sup> — (0,38 ± 0,03) · 10<sup>9</sup>/л, CD8<sup>+</sup> — (0,27 ± 0,02) × 10<sup>9</sup>/л, CD16<sup>+</sup> — (0,24 ± 0,01) · 10<sup>9</sup>/л, CD22<sup>+</sup> — (0,42 ± 0,03) · 10<sup>9</sup>/л, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> — (1,11 ± 0,01) × 10<sup>9</sup>/л, IgG — (18,3 ± 0,8) г/л и IgM — (2,6 ± 1,4) г/л, ИЛ-10 — (45,4 ± 6,8) п<sup>2</sup>/мл, ИЛ-12 — (138,4 ± 13,8) п<sup>2</sup>/мл.

Мы разработали оригинальную методику комплексной терапии больных УБ с сопутствующим малассезиозом кожи с дифференцированным назначением препаратов как этиологического, так и патогенетического действия, наружных средств.

Среди всех медикаментозных средств мы выделили несколько основных групп: этиотропные (антимикотики и антибактериальные), иммуномодулирующие, гепатопротекторы, гипосенсибилизирующие, витамины, мембраностабилизирующие и антиоксиданты. В диете исключали сахар, резко ограничивали углеводы, запрещали употребление орехов, шоколада, морепродуктов, йодированную соль, препараты брома, натуральное молоко.

40 больным первой клинико-терапевтической группы рекомендовали прием итраконазола («Спорагал») по 100 мг 2 раза в сутки после еды в течение 14 дней, затем препарат назначали в виде пульс-терапии по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее — интервал 3 нед. В период интервала пациенты принимали азитромицин 500 мг 1 раз в сутки через день, 6—8 приемов. Также больным назначали тиоктовую кис-

лоту по 600 мг 1 раз в сутки 1–2 мес, аскорбиновую кислоту до 2,0 г/сут 1–1,5 мес, левоцетиризин 1 табл. на ночь 1 мес и «Цинарикс» по 1 табл. 2 раза в сутки 1–1,5 мес.

С целью иммуномодуляции рекомендовали прием двух препаратов — тиотриазолина и субалина. Тиотриазолин назначали по 2,0 мл 2,5 % раствора внутримышечно 10 дней, потом по 1 табл. 2 раза в сутки 20 дней. А затем больные принимали субалин: содержимое флакона растворяли в 1–2 чайных ложках кипяченой охлажденной воды и принимали внутрь за 30 минут до еды, запивая водой, 2 раза в сутки 20 дней. Для наружной терапии пациенты втирали 1 % пасты «Сульсена» во влажную кожу волосистой части головы, лица, шеи и верхней части туловища на 10–12 ч, а затем смывали водой с мылом. Первые 7 дней ежедневно, затем 7 дней через день, а в дальнейшем 2 раза в неделю 1–2 мес. Одновременно наносили азелаиновую кислоту («Азогель») на участки поражения кожи лица и туловища, а также обрабатывали кожу поочередно 1 % салициловым и 1 % левомецетиновым спиртом. Всем больным по показаниям назначали УФО через день 12–15 сеансов.

30 больным второй клинико-терапевтической группы рекомендовали итраконазол по 100 мг 2 раза в сутки после еды 14 дней, затем препарат дважды назначали в виде пульс-терапии по 200 мг 2 раза в сутки, далее — интервал 3 нед. Во время интервала назначали азитромицин по 500 мг 1 раз в сутки через день, 8–10 приемов. Также больные принимали тиоктовую кислоту по 600 мг 1 раз в сутки 2–4 мес, аскорбиновую кислоту — до 3,0 г в сутки 2 мес, левоцетиризин («Алерон») — по 1 табл. на ночь 1–1,5 мес, цинарикс — по 1 табл. 3 раза в сутки 2–3 мес.

С целью иммуномодуляции рекомендовали тиотриазолин и тилорон («Амиксин IC»). Тиотриазолин назначали по 2,0 мл 2,5 % раствора внутримышечно в течение 15–20 дней, а затем по 1 табл. 3 раза в сутки до 20 дней.

Одновременно пациентам назначали тилорон в таблетках по 0,125 г в сутки 2 дня, в дальнейшем по 0,125 г через сутки в течение 14 дней. По показаниям больные принимали глюкокортикоидные гормональные препараты — дексаметазон по 2,0 внутримышечно через сутки, 5–6 инъекций, а в дальнейшем — 4 табл. утром после еды, затем снижая дозу на 1 табл. каждые 5 дней, курс до 1–1,5 мес. Также одновременно на участки поражения кожи лица и туловища наносили азелаиновую кислоту, поочередно обрабатывали кожу 1 % салициловым и 1 % левомецетиновым спиртом. Основная наружная терапия заключалась во

втирании 1–2 % пасты «Сульсена» во влажную кожу волосистой части головы, лица, шеи и верхней половины туловища на 10–12 ч, а затем смывании водой с мылом. Первые 10–12 дней ежедневно, затем 10 дней через день, а в дальнейшем 2 раза в неделю 2–3 мес. Рекомендовано УФО (эритемные дозы) через день 15–20 сеансов.

30 пациентов с УБ и сопутствующим малассеозиозом пролечены традиционно без учета грибковой инфекции, как и 20 пациентов с угревой болезнью без сопутствующего малассеозиоза: диета, витамины группы («В-нейровитан») 1 табл. 3 раза в сутки, антибиотики (оксициклин 100 мг/сут) до 12 нед, препараты эхинацеи — «Иммунал» 8 капель 2 раза в сутки, аскорбиновая кислота 0,5 г 3 раза в сутки, силимарин («Карсил») 1 табл. 3 раза в сутки, салициловый и левомецетиновый спирт наружно, азелаиновая кислота («Скинорен»).

Эффективность разработанной дифференцированной комплексной терапии оценивали путем сравнительного анализа клинико-лабораторных данных лечения 70 больных по предложенной методике и 50 пациентов, которых лечили обычными методами без учета сопутствующего малассеозиоза, а также пациентов с УБ без малассеозиоза.

В процессе лечения по предложенной методике ни у кого из 70 больных не отмечено негативного воздействия назначенных препаратов на организм, а также на угревую болезнь и малассеозиоз. Стабилизация и начало разрешения проявлений заболевания кожи у пациентов наступали в среднем на 8–12-й и 12–16-й дни лечения (позже — у больных второй клинико-терапевтической группы). Благоприятный косметический эффект отмечался на 22–24-й дни, после чего пациентов переводили на лечение в амбулаторных условиях. В процессе лечения у больных обострения дерматоза не наблюдались. Также не развивались побочные действия препаратов, которые требовали бы изменения методики лечения. Общая продолжительность лечения по предложенной методике больных угревой болезнью, сочетанной с малассеозиозом кожи, не превышала сроков, рекомендованных нормативами Министерства здравоохранения Украины при этой патологии.

В то же время из 50 больных, которых лечили по общепринятой методике, в 8 случаях УБ и малассеозиоза кожи наступило обострение малассеозиоза, которое привело к общей неэффективности лечения. У этих больных и 3 пациентов с УБ без малассеозиоза на коже лица усилились гиперемия и отек, прогрессировали явления инфильтрации и гнойного процесса. У 12 паци-

ентов отмечалась торпидность эритематозных поражений кожи лица и рецидивы гнойно-воспалительных процессов с появлением свежих акне. Проявления дерматозов в первые 10 дней терапии стабилизировались только у 8 пациентов с сопутствующим малассезиозом и 5 больных угревой болезнью без малассезиоза. Удовлетворительный косметический эффект к 20-му дню лечения был достигнут только у 10 из 50 больных (20 %), которых лечили традиционными методами. Еще у 6 пациентов удовлетворительного результата удалось достичь к 29—38-му дню. Остальным 28 больным потребовалось назначение дополнительного лечения, особенно антимикотиков системно и локально. Общая продолжительность лечения (сроки утраты трудоспособности) у пациентов с угревой болезнью, которым проводили терапию общепринятыми методами, значительно превышала сроки, рекомендованные нормативами Министерства здравоохранения Украины для лечения больных УБ.

Среди больных УБ, сочетанной с малассезиозом кожи, у 70 пациентов, пролеченных по предложенной методике, отмечались благоприятные сдвиги показателей микробиоценоза кожи, себометрии, корнеометрии, уровня  $Ca^{++}$  и гормонов.

Наиболее показательные сдвиги функции фагоцитов наблюдались в группе больных УБ с сопутствующим малассезиозом, которые получали разработанный нами комплекс терапевтических мероприятий. Так, ФИ статистически достоверно увеличивался, не достигая уровня здоровых лиц. ФЧ увеличилось к концу лечения у пациентов обеих групп, однако не достигало уровня у здоровых лиц. У больных УБ без осложнения малассезиозом, которых лечили по общепринятой методике, динамики показателей ФИ и ФЧ не наблюдалось. Уровень нейтрофилов после лечения во всех группах больных оставался без изменений и снижался до показателей здоровых лиц у пациентов с УБ и сопутствующим малассезиозом кожи. Показатель НСТ-теста увеличивался статистически значимо у больных УБ, осложненной малассезиозом кожи, и после лечения предложенными препаратами достигал уровня контрольной группы. В то же время отмечалось снижение показателей НСТ-теста у пациентов с УБ без малассезиоза кожи, однако показатели оставались по-прежнему высокими в сравнении со здоровыми лицами, что, по-видимому, можно объяснить достаточно высокой защитной реакцией организма больных при отсутствии осложняющей грибной инфекции.

Статистически достоверно снижался уровень IgG у больных УБ после лечения по предложен-

ной методике. Также у этих пациентов значительно уменьшился уровень IgM. В то же время у больных УБ без малассезиоза достоверные сдвиги уровня иммуноглобулинов не наблюдались.

Количество лейкоцитов в крови после лечения по предложенной методике статистически достоверно увеличивалось, однако у пациентов с УБ с малассезиозом кожи и без него, которых лечили традиционно, достоверные сдвиги не отмечены. Статистически значимо количество лимфоцитов  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  и  $CD8^+$  увеличилось только в случаях терапии по предложенной методике. Существенные сдвиги уровня  $CD16^+$  после лечения не достигнуты.  $CD22^+$  статистически значимо снижался после лечения предложенными препаратами. Своеобразно изменение индекса  $CD4^+/CD8^+$ . У пациентов, которых лечили по предложенной методике, отмечен рост показателей ( $p < 0,05$ ). В то же время у больных УБ с малассезиозом и без микоза лечение традиционными методами приводило даже к снижению индекса ( $p < 0,05$ ).

В группе больных УБ с сопутствующим малассезиозом, принимавших лечение по предложенной методике, наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня противовоспалительных цитокинов, которые являются одними из важнейших регуляторных цитокинов, определяющих направленность иммунного ответа (устраняется угнетение Т-хелперов, а также снижение функции макрофагов), на фоне существенных благоприятных сдвигов клинических проявлений УБ. Это свидетельствует о нормализации иммунного статуса, что можно объяснить как иммунокоррекцией лекарственными препаратами, так и устранением колонизации кожи малассезиозом и *P. acnes*.

Степень нормализации и отклонений изученных показателей иммунного статуса от нормы коррелировала у наблюдаемых больных с динамикой изменений основных проявлений клиники под влиянием предложенной нами терапии. Наиболее высокая статистическая зависимость установлена между динамикой клинических проявлений и динамикой показателей.

Средняя продолжительность ремиссии дерматоза во всех группах при наблюдении в течение 1 года была статистически значимой у больных, которые получали терапию по предложенной методике. Максимальный срок наблюдения за больными составил 2,5 года.

Ни у одного из 50 пациентов, которых лечили традиционно, период ремиссии не превышал 8 мес. Ремиссия более 6 мес продолжалась только у 12 % больных. В случаях лечения без учета сопутству-

ючого маласеєзюозу шкіри період ремісії УБ склав більше 2,5 міс (70 % пацієнтів).

У хворих, приймавших лікування за запропонованою методикою, період ремісії склав 8–14 міс. У значительного числа пацієнтів (від 11 до 21 % в обох групах) тривалість ремісій перевищала 14 міс (в цілому 18 % із всіх пацієнтів, приймавших лікування запропонованим методом). В той же час серед цих пацієнтів у 9 % відзначено непродовжительні ремісії (до 3 міс).

Із 50 пацієнтів, яким була призначена терапія за загальноприйнятою методикою, у 14 зареєстровано прогресування УБ, характеризуване появою свіжих інфільтратів, гнійників, розвитком конглобатних угрів (у 4 пацієнтів), формуванням камедонів. Нерідко одночасно спостерігалося і прогресування проявів маласеєзюозу (у 8 хворих): збільшення поширеності, трансформація клінічних проявів.

Частими у цих пацієнтів були факти непереносимості лікарських препаратів, які раніше давали хороші терапевтичні ефекти.

Серед 70 пацієнтів, отримавших лікування за запропонованою нами методикою, дерматоз не прогресував і не розвивалися побічні яв-

лення, відзначалася хороша переносимість протирецидивної терапії.

## Висновки

1. Результати кластерного аналізу особливостей клініки і течення дерматозів, змін клініко-лабораторних показників дозволяють розділити хворих на дві клініко-терапевтичні групи, що патогенетично і науково обґрунтовано.

2. Ефективність такої розподілу хворих і проведення їм відповідної диференційованої комплексної терапії підтверджено порівняльним аналізом результатів запропонованої терапії і традиційного лікування аналогічної сумішної патології, а також угревої хвороби без маласеєзюозу. Застосування запропонованої методики лікування і профілактики рецидивів угревої хвороби і маласеєзюозу призводить до зменшення частоти рецидивів, збільшення періодів ремісій, відсутності прогресування угревої хвороби і маласеєзюозу шкіри, а також ускладнень терапії.

3. Результати лікування переконливо свідчать про обґрунтованість і вищу ефективність запропонованої диференційованої методики лікування хворих з УБ і маласеєзюозом шкіри і дозволяють рекомендувати її для застосування в практичному здоров'язбереженні.

## Список літератури

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарні і рожеві.— М.: Медкнига, Н. Новгород: НГМА, 2005.— 160 с.
2. Аравійська Е.Р. Сучасний погляд на лікування акне: стан проблеми і нові можливості // Леч. врач.— 2003.— № 4.— С. 4–6.
3. Волошина Н.О., Денисенко О.І., Васюк В.Я. Особливості клініки та перебігу вульгарних вугрів на тлі супутньої гелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2013.— № 3 (50).— С. 16–21.
4. Гусаков Н.І. Акне.— М., 2003.— 76 с.
5. Коган Б.Г., Верба Е.А. Сучасні і найбільш безпечні підходи в комбінованому ліванні акне: погляд на проблему // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 82–86.
6. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Сучасні особливості патогенезу і терапії акне // Вестн. дерматол. і венерології.— 2003.— № 1.— С. 9–15.
7. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угрева хвороба в практиці лікаря-дерматокосметолога.— М.: Фірма Клавель, 2005.— 192 с.
8. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема і рішення // Concilium medicum.— 2002.— Т. 4, № 5.— С. 217–223.
9. Самцов А.В. Акне і акнеформні дерматози. Монографія.— М.: ООО «Ютком», 2009.— 288 с.
10. Суворова К.Н., Котова Н.В. Юношескі угри— клініка, патогенез, лікування // Рос. журн. кожн. і венер. хвороб.— 1999.— № 3.— С. 67–72.
11. Korting H.C., Schmann P. Acne vulgaris // Hautarzt.— 2010.— Bd. 61 (2).— S. 97–98.
12. Logan A. Omega-3 fatty acids and acne // Arch. Dermatol.— 2003.— Vol. 139.— P. 941–942.

О.Ю. Корецька

Запорізький державний медичний університет

## Диференційовані показання та методика комплексної терапії при вугреві хворобі, ускладненій маласеєзюозом шкіри

**Мета роботи** — розробити диференційовані показання, комплексну методику лікування хворих на вугреву хворобу, ускладнену маласеєзюозом, і дати клініко-лабораторну оцінку її ефективності.

**Матеріали та методи.** Серед 120 хворих на вугреву хворобу (45,8 % чоловіків і 54,2 % жінок) у 100 випадках виявлено супутній маласеєзюоз шкіри. Проведено кластерний порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних і розроблено методи комплексної диференційованої терапії з оцінкою її результатів.

**Результати та обговорення.** Порівняльний аналіз клінічних виявів і перебігу дерматозів, лабораторних показників ( $\text{Ca}^{++}$ , гормони, мікробіоценоз шкіри, себометрія, корнеометрія, імунний статус) дав змогу розподілити 100 хворих у дві клініко-терапевтичні групи. 40 пацієнтам першої групи рекомендували прийом ітраконазолу, азитроміцину, субаліну, тіотриазоліну, екстракту артишоку, левоцетиризину, вітаміну С, тіогами-турбо, сульфенової пасту зовнішньо, азелаїнової кислоти, УФО. 30 хворим другої групи були призначені аналогічні препарати зі збільшенням дози і тривалості прийому, замість субаліну — тилорон, додатково дексаметазон.

Групи порівняння з 30 хворих на вугрову хворобу і маласезіоз і 20 хворих на вугрову хворобу без маласезіозу проліковані за загальноприйнятою методикою. У 70 хворих основної групи на відміну від групи порівняння відзначено збільшення періоду ремісій, відсутність прогресування дерматозів, а також ускладнень від проведеної терапії, зниження частоти рецидивів, сприятливі зрушення лабораторних показників.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про обґрунтованість і вищу ефективність запропонованого комплексного диференційованого методу лікування хворих на вугрову хворобу, поєднану з маласезіозом шкіри, що дає змогу рекомендувати його для впровадження в практичну охорону здоров'я.

**Ключові слова:** вугрова хвороба, маласезіоз, патогенез, аналіз, ефективність лікування.

E.Yu. Koretskaya

Zaporizhzhya State Medical University

## Differentiated indications and methods of complex therapy of patients with acne complicated by skin malasseziosis

**Aim of the research** — to develop the differentiated indications and complex methods for treatment of patients with acne complicated by malasseziosis and to give clinical and laboratory evaluation of its effectiveness.

**Materials and methods.** 120 patients with acne were observed (45.8 % men and 54.2 % women) and concomitant skin malasseziosis was revealed in 100 of them. Comparative clustered analysis of clinical and laboratory data was carried out, and methods of complex differentiated therapy with the evaluation of its results were developed.

**Results and discussion.** Comparative analysis of clinical manifestations, course of dermatoses and laboratory parameters ( $\text{Ca}^{++}$ , hormones, skin microbiocenosis, sebometria, corneometria, immune status) made it possible to divide 100 patients into 2 clinico-therapeutic groups. 40 patients of the first group were recommended to take itraconazole, azithromycin, subalinum, thiotriazolium, cynarix, aleron, vitamin C, thiogamma-turbo, pasta sulseni externally, acidum azelaicum, UV therapy. 30 patients of the second group were recommended to take the similar medications, increasing their doses and intake duration, but tiloronum was prescribed instead of subalinum and dexamethasone was prescribed additionally.

Comparison groups of 30 patients with acne and malassezia infection and 20 patients with acne without malasseziosis were treated by the standard methods. The 70 patients of the study group, unlike those of the comparison group, had remission elongation, absence of dermatoses progression and complications of therapy, reduction in the frequency of relapses, favorable changes in laboratory parameters.

**Conclusions.** Obtained data prove the validity and high effectiveness of the proposed complex differentiated method of treating patients with acne and concomitant skin malasseziosis, which permits recommending it for the implementation into practical health care.

**Key words:** acne, malasseziosis, pathogenesis, analysis, effectiveness of treatment.

### Дані про автора:

**Корецька Олена Юріївна**, асист. кафедри дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26  
E-mail: koretskaya@bk.ru

І.А. Іваніщева

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Вплив стану місцевого імунітету на клінічний перебіг мікозів стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку

**Мета роботи** — вивчити стан місцевого імунітету у хворих на мікоз стоп юнацького і молодого зрілого віку та його вплив на подальший клінічний перебіг захворювання.

**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 забір лусочок шкіри з вогнищ ураження та отримано з них екстракти шкіри. В екстрактах шкіри визначали: вміст субкласів IgA, рівні інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх залежність від клінічного перебігу дерматозу.

**Результати та обговорення.** У хворих на мікози стоп встановлено вірогідне збільшення вмісту усіх фракцій ЦІК та фракційне зростання рівнів ЦІК, IgA, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ , а також зниження sIgA в екстрактах шкіри з ділянок ураження. Найбільш виразними відповідні зрушення були встановлені у хворих на мікоз стоп з клінічними виявами алергізації.

**Висновки.** Аналіз результатів проведених досліджень вказує на суттєвий вплив стану місцевого імунітету на патогенез та клінічний перебіг мікозів стоп, що має враховуватись при розробці тактики комплексної індивідуалізованої терапії хворих. Порушення стану місцевого імунітету у хворих на мікози стоп характеризуються дисбалансом вмісту окремих фракцій IgA, дискоординацією цитокінової активності та імунорегуляторними розладами. Встановлено кореляційний взаємозв'язок відповідних порушень місцевого імунітету з характером клінічного перебігу мікозів стоп.

## Ключові слова

Мікоз стоп, екстракти шкіри, місцевий імунітет.

Мікози — група інфекційних захворювань шкіри, її придатків, внутрішніх органів, спричинених патогенними грибами. За даними різних авторів, описано та вивчено більш як 100 тисяч видів грибів, 500 з яких патогенні для людини. Встановлено, що найпоширенішими серед грибкових захворювань людини є дерматомікози та оніхомікози [5]. За приблизними підрахунками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 25 % населення земної кулі страждає від мікозу стоп [1, 6].

Важливу роль у патогенезі та особливостях клінічного перебігу мікозів стоп відіграють як специфічні, так і неспецифічні механізми резистентності макроорганізму. Провідною ланкою захисту вважають клітинно-опосередковані імунологічні реакції. Крім того, в імунній відповіді макроорганізму беруть участь імуноглобулінозалежні чинники та фагоцитоз гіфів грибів полі-

морфноядерними лейкоцитами. До неспецифічних факторів резистентності належать також здатність до регенерації епідермісу та швидкість росту нігтьових пластин. Імунологічні реакції, що розвиваються у відповідь на хронічний запальний процес при мікозі стоп, виступають передумовою для формування сенсibilізації до збудників і призводять до появи елементів висипки поза межами грибкових вогнищ ураження. Ці ефлоресценції носять здебільшого поширений і поліморфний характер. Вони можуть бути представлені еритематозно-сквамозними, везикульозними, скарлатино- та уртикоподібними, псоріазоформними елементами висипки. Оскільки грибів у них немає, такі вияви ідентифікуються як токсико-алергійні ознаки мікозу стоп [12–15]. Нерідко збудники фунгальної інфекції стоп можуть індукувати мікогенну сенсibilізацію з формуванням нового патологічно-

Таблиця 1. Вміст субкласів IgA в екстрактах шкіри хворих на мікози стоп

Група обстежених	Показник (M ± m)		
	IgA, г/л	sIgA, г/л	MIgA, г/л
Хворі на мікози стоп (n = 78)	0,47 ± 0,05*	0,18 ± 0,02*	0,21 ± 0,04*
Група контролю (n = 15)	0,25 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,09 ± 0,01

Примітка. \* Вірогідна різниця з аналогічним показником обстежених групи контролю (p < 0,05). Так само в табл. 2, 3.

го процесу: екзема, нейродерміту, бронхіальної астми, вазомоторного риніту та призводить до появи вторинного імунодефіциту [16–20]. Тому цілком обґрунтованим є застосування при мікозі стоп імуноотропних засобів. Однак розгалуженість імунологічних механізмів розвитку патологічного процесу ускладнює пошук раціонального шляху терапевтичної корекції та призводить до численних випадків недосягнення бажаної ефективності терапії [21–23].

Встановлено, що імунологічні зміни при дерматофітній інфекції стоп носять переважно місцевий характер [28]. Однак слід визнати, що дослідження, присвячені вивченню стану імунної системи у хворих на мікози стоп, мають розрізнений характер, а результати доволі суперечливі. Зокрема, не проведено досліджень щодо визначення ролі місцевого імунітету у патогенезі грибової інфекції, не окреслено доцільності вивчення його окремих ланок, бракує даних про їх інформативність. Відкритим лишається питання вибору засобів корекції локальних імунологічних змін.

Тому чільне місце у розвитку мікозу стоп відведено саме вивченню імунологічних механізмів [24–27].

Мета роботи – вивчити стан місцевого імунітету у хворих на мікози стоп юнацького і молодого зрілого віку та його вплив на подальший клінічний перебіг захворювання.

### Матеріали та методи

Для проведення досліджень використано лусочки шкіри з вогнищ ураження та отримані з них екстракти шкіри за методом О.Ф. Мельникова (Київ, 1981). Для цього лусочки зважували та розтирали у скляному гомогенізаторі з електричним приводом, не допускаючи нагріву ступки > 10 °С (колба з льодом). На 10 мг тканини додавали 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, після гомогенізації завись залишали на ніч у холодильнику і центрифугували в рефрижаторній центрифугі (NF 800R) при 4 °С протягом 20 хвилин. Надосадову рідину збирали в епіндорфи і зберігали при температурі – 20 °С протягом місяця. Субкласи IgA в екстрактах шкіри визначали за допомогою наборів реактивів «Век-

тор-Бест» (РФ, Новосибірськ) та імуноферментного аналізатора Stat-Fax 2100 (США). Для визначення рівнів ІЛ-1β, ІЛ-10, ФНП-α в екстрактах шкіри застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням рідера Stat-Fax 2100 та наборів реактивів російського виробництва фірм «Цитокін» (РФ, Москва), «Вектор-Бест». Реакції проводили згідно з інструкціями фірм-виробників.

### Результати та обговорення

Вміст субкласів IgA в екстрактах шкіри обстежених хворих на мікози стоп наведено в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, в екстрактах шкіри обстежених хворих на мікози стоп вірогідно зростають рівні IgA – до (0,47 ± 0,05) г/л (група контролю – (0,25 ± 0,02) г/л; p < 0,05) та MIgA – до (0,21 ± 0,04) г/л (група контролю – (0,09 ± 0,01) г/л; p < 0,05) і зменшується вміст sIgA – до (0,18 ± 0,02) г/л (група контролю – (0,32 ± 0,03) г/л; p < 0,05).

З метою встановлення зв'язку зазначених порушень з клінічним перебігом патологічного процесу було досліджено показники при різних формах мікозу стоп. Результати наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, в обстежених хворих на мікози стоп ступінь дисбалансу рівнів субкласів IgA в екстрактах шкіри залежить від клінічного перебігу патологічного процесу. Зокрема, найбільш глибокі зміни спостерігаються у пацієнтів з явищами алергізації. Так, вміст IgA у цих хворих зростав до (0,54 ± 0,03) г/л (група контролю – (0,25 ± 0,02) г/л; p < 0,05), MIgA – до (0,26 ± 0,02) г/л (група контролю – (0,09 ± 0,01) г/л; p < 0,05), а sIgA пригнічувався до (0,11 ± 0,01) г/л (група контролю – (0,32 ± 0,03) г/л; p < 0,05). Деяко менше відчутними виявилися зміни значень показників у пацієнтів з ексудативною формою дерматозу. Рівні IgA в цих хворих сягали (0,45 ± 0,03) г/л (p < 0,05); MIgA – (0,22 ± 0,03) г/л (p < 0,05), sIgA – (0,16 ± 0,02) г/л (p < 0,05). Ще менш рельєфними, але вірогідними були порушення вмісту сполук у хворих на гіперкератотичну форму мікозу стоп: IgA становив (0,36 ± 0,04) г/л (p < 0,05); MIgA – (0,17 ± 0,02) г/л, sIgA – (0,25 ± 0,01) г/л (p < 0,05).

Таблиця 2. Вміст субкласів IgA в екстрактах шкіри хворих на мікози стоп залежно від клінічної форми дерматозу

Група обстежених	Показник (M ± m)		
	IgA, г/л	sIgA, г/л	MIgA, г/л
Хворі з гіперкератотичною формою мікозів стоп (n = 30)	0,36 ± 0,04*	0,25 ± 0,01*	0,17 ± 0,02*
Хворі з ексудативною формою мікозів стоп (n = 27)	0,45 ± 0,03*	0,16 ± 0,02*	0,22 ± 0,03*
Хворі на мікоз стоп з алергідами (n = 21)	0,54 ± 0,03*	0,11 ± 0,01*	0,26 ± 0,02*
Група контролю (n = 15)	0,25 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,09 ± 0,01

Таблиця 3. Рівні ІЛ-1β, ІЛ-10, ФНП-α в екстрактах шкіри хворих на мікози стоп залежно від клінічної форми дерматозу

Група обстежених	Показник (M ± m)		
	ІЛ-1β, пкг/мл	ІЛ-10, пкг/мл	ФНП-α, пкг/мл
Хворі з гіперкератотичною формою мікозів стоп (n = 30)	0,22 ± 0,03*	4,85 ± 0,34*	3,19 ± 0,29*
Хворі з ексудативною формою мікозів стоп (n = 27)	0,26 ± 0,02*	5,67 ± 0,42*	3,75 ± 0,46*
Хворі на мікоз стоп з алергідами (n = 21)	0,33 ± 0,05*	6,73 ± 0,46*	4,61 ± 0,53*
Група контролю (n = 15)	0,13 ± 0,02	3,55 ± 0,18	0,74 ± 0,04

Дані табл. 3 свідчать, що у хворих на мікоз стоп зростання вмісту цитокінів в екстрактах шкіри залежить від клінічної форми дерматозу. Так, найбільш виразним цей процес виявився при маніфестній сенсibiliзації. Її розвиток призводив до подальшого зростання рівнів зазначених сполук: ІЛ-1β – до (0,33 ± 0,05) пкг/мл (група контролю – (0,13 ± 0,02) пкг/мл; p < 0,05); ІЛ-10 – до (6,73 ± 0,46) пкг/мл (група контролю – (3,55 ± 0,18) пкг/мл; p < 0,05); ФНП-α – до (4,61 ± 0,53) пкг/мл (група контролю – (0,74 ± 0,04) пкг/мл; p < 0,05). Дещо повільнішим, але вірогідним виявилось збільшення вмісту цитокінів при ексудативній та гіперкератотичній формах інфекції. Зокрема, рівні ІЛ-1β сягали відповідно (0,26 ± 0,02) пкг/мл (група контролю – (0,13 ± 0,02) та (0,22 ± 0,03) пкг/мл; p < 0,05); ІЛ-10 – (5,67 ± 0,42) пкг/мл (група контролю – (3,55 ± 0,18) та (4,85 ± 0,34) пкг/мл; p < 0,05); ФНП-α – (3,75 ± 0,46) пкг/мл (група контролю – (0,74 ± 0,04) та (3,19 ± 0,29) пкг/мл; p < 0,05).

Результати дослідження рівнів ЦІК в екстрактах шкіри хворих на мікоз стоп продемонстрували вірогідне збільшення вмісту усіх

фракцій ЦІК та фракційне зростання рівнів ЦІК в екстрактах шкіри залежно від клінічного перебігу патологічного процесу. Так, найбільш виразними ці зміни були при алергізації. Показник низькомолекулярних ЦІК у цих хворих збільшувався до (26,32 ± 0,75) опт. од. (група контролю – (12,40 ± 0,93) опт. од.; p < 0,05); середньомолекулярних – до (5,79 ± 0,44) опт. од. (група контролю – (2,95 ± 0,18) опт. од.; p < 0,05); високомолекулярних – до (4,68 ± 0,29) опт. од. (група контролю – (1,78 ± 0,09) опт. од.; p < 0,05).

### Висновки

Результати дослідження свідчать про суттєвий вплив стану місцевого імунітету на патогенез та клінічний перебіг захворювання. Так, виявами порушень стану місцевого імунітету у хворих на мікоз стоп є дисбаланс вмісту окремих фракцій IgA, дискоординація цитокінової активності та імунорегуляторні розлади. Вони залежать від клінічного перебігу інфекції та найбільш виразні при появі маніфестних виявів алергізації. Для глибшого розуміння зазначених процесів є доцільним дослідження особливостей стану гуморальної ланки загального імунітету, встановлен-

ня взаємозв'язку між місцевим і загальним імунітетом з метою подальшого розроблення удо-

сконалених комплексних методів етіотропної та патогенетичної терапії цього захворювання.

## Список літератури

1. Арлін Ф. Хофман. Онїхомікоз. Грибкові захворювання нігтів— проблема загальномедична та соціальна. Збірник статей. Т. 1.— К., 2001.— С. 69—70.
2. Дюдю А.Д., Лозенко О.В., Полион Н.Н. Современные аспекты в лечении больных онихомикозом // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 3—4 (11).— С. 206—210.
3. Короленко В.В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 109—115.
4. Прицуло О.А., Прохоров Д.В. Лечение поверхностных микозов гладкой кожи кремом «Экзодерил» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 77—79.
5. Руденко А.В., Коваль Э.З., Рыжко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы у жителей Украины.— К.: ТСК, 2001.— 248 с.
6. Світлова О.Є. Комплексна диференційована терапія хворих на мікози шкіри та слизових оболонок з супутніми хронічними запальними захворюваннями кишечника // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 3—4 (11).— С. 74—81.
7. Федотов В.П., Дюдю А.В., Горбунцов В.В. Особенности терапии осложненных форм онихомикозов у больных с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 71—76.
8. Шамсиева Г.И., Ибрагимов Ш.И., Халидова Х.Р. Состояние цитокинового статуса у больных онихомикозом различных форм // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 4 (39).— С. 67—70.
9. De Magalhaes Lima K. Non-dermatophytic moulds : onychomycosis in four patients infected with human immunodeficiency virus // Rev. Iberoam. Micol.— 2008.— Vol. 25, N 1.— P. 45—49.
10. Dictar M.O., Maiolo E., Alexander C. Mycosis in the transplantd patients // Med. Mycol.— 2010.— Vol. 48, N 1.— P. 251—258.
11. Kienzler J.L., Queille-Roussel C., Mugglstone C. Stratum corneum pharmacokinetics of a novel formulation for single dose treatment dermatophytosis // JEADV.— 2005.— Vol. 19, N 2.— P. 24—27.
12. Nelson J.D., Cracken G.H. Tinea Pedis // Ped. Infect. Dis. J. Newsletter.— 2010.— Vol. 29, N 2.— P. 89—95.
13. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative Terbinafine in vitro // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— 2007.— Vol. 41, N 9.— P. 1365—1368.

И.А. Иванищцева

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

## Влияние состояния местного иммунитета на клиническое течение микозов стоп у лиц юношеского и молодого зрелого возраста

**Цель работы** — изучить состояние местного иммунитета у больных микозом стоп юношеского и молодого зрелого возраста и его влияние на дальнейшее клиническое течение заболевания.

**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. Произведен забор чешуек кожи с очагов поражения и получены из них экстракты кожи. В экстрактах кожи больных микозом стоп определяли: содержимое субклассов IgA, уровни интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их зависимость от клинического течения дерматоза.

**Результаты и обсуждение.** У больных микозом стоп установлено достоверное увеличение содержимого всех фракций ЦИК и фракционное возрастание уровней ЦИК, IgA, ИЛ-β, ИЛ-10, ФНО-α, а также снижение sIgA в экстрактах кожи с очагов поражения. Наиболее выразительными соответствующими сдвиги были установлены у больных микозом стоп с клиническими проявлениями аллергии.

**Выводы.** Анализ результатов проведенных исследований указывает на существенное влияние состояния местного иммунитета на патогенез и клиническое течение микозов стоп, что должно учитываться при разработке тактики комплексной индивидуализированной терапии больных. Нарушения состояния местного иммунитета у больных микозом стоп характеризуется дисбалансом содержимого отдельных фракций IgA, дискоординацией цитокиновой активности и иммунорегуляторными расстройствами. Установлено корреляционную взаимосвязь соответствующих нарушений местного иммунитета с характером клинического течения микозов стоп.

**Ключевые слова:** микоз стоп, экстракты кожи, местный иммунитет.

I.A. Ivanischeva

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Influence of local immunity state on clinical course of foot mycosis of young and mature people

**Objective** – to examine the state of local immunity of young and mature people suffering from foot mycosis.

**Materials and methods.** 78 patients (45 males, 33 females) aged from 16 to 35 suffering from foot mycosis were under the supervision. 15 practically healthy people age and gender matched were attracted into the control group. Skin flakes from mycosis lesions were taken and extracts of the skin were received from them. The content of subclasses of IgA, levels of IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ , circulating immune complexes (CIC) and their dependence on clinical course of dermatosis were determined in skin extracts.

**Results and discussion.** Patients with feet mycosis manifested a significant increase in the content of all fractions of CIC and the fractional increase in the levels of CIC, IgA, IL- $\beta$ , IL-10, FNP- $\alpha$ , as well as reduced sIgA in extracts of skin lesions. The most expressive advances have been established in patients with foot mycosis and clinical manifestations of allergization.

**Conclusions.** Analysis of the results of our examination indicates the impact of the state of local immunity on pathogenetic and clinical course of foot mycosis, which should be considered in the development of complex and individualized treatment tactics.

Abnormal local immunity in patients with foot mycosis is characterized by imbalance in content of individual fractions of IgA, incoordination of cytokine activity and immunoregulatory disorders. Correlation was established between the relevant violations of local immunity and the nature of clinical course of foot mycoses.

**Key words:** foot mycosis, skin extracts, local immunity.

---

**Дані про автора:**

**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

С.А. Бичкова

Українська військово-медична академія, Київ

# Особливості лікування рецидивної герпетичної інфекції у хворих із поєднаною соматичною патологією: хронічним обструктивним захворюванням легень та метаболічним синдромом

**Мета роботи** — визначити клініко-імунологічну ефективність комплексної терапії герпетичної інфекції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III стадії, поєднане з метаболічним синдромом (МС).

**Матеріали та методи.** В динаміці комплексного лікування обстежено 27 осіб чоловічої статі з поєднанням ХОЗЛ III стадії та МС, інфікованих вірусами *Herpesviridae*. Всім хворим визначено антигени вірусу простого герпесу 1-го типу та цитомегаловірусу в крові та слині, титру специфічних IgG- та IgM-антитіл до вірусу простого герпесу 1-го типу та цитомегаловірусу, проведено комплексне імунологічне обстеження до початку лікування та через 1 місяць. Для лікування рецидивів герпетичної інфекції було застосовано ацикловір по 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів у поєднанні з тилороном курсом 2,5 г та імунофан по 1 мл підшкірно курсом 10 ін'єкцій.

**Результати та обговорення.** Застосування комплексної терапії рецидивів хронічної герпетичної інфекції у хворих з тяжкою поєднаною соматичною патологією сприяє нормалізації показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи та відновленню факторів неспецифічного захисту, що супроводжується елімінацією вірусів з крові та слини. В динаміці комплексного лікування нормалізувалися значення відносного вмісту CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> та NK-клітин, показників функціональної активності імунокомпетентних клітин, зменшилися вияви імунотоксикозу та системного запалення з відновленням вмісту в сироватці крові концентрації про- та протизапальних цитокінів.

**Висновки.** Застосування ацикловіру в поєднанні з тилороном та імунофаном у комплексній терапії рецидивів герпетичної інфекції у пацієнтів з ХОЗЛ III стадії, поєднаним з МС, сприяє підвищенню відносного вмісту Т-лімфоцитів периферичної крові та NK-клітин, зменшує вияви дисбалансу концентрації циркулюючих імунних комплексів, має протизапальну дію з відновленням співвідношення про- та протизапальних цитокінів, не чинить негативного впливу на перебіг поєднаної патології та не викликає загострень ХОЗЛ.

## Ключові слова

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

Герпетичну інфекцію (ГІ) Європейське регіональне бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я зараховує до групи найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини у світі [2, 6]. Лікування хворих з рецидивною ГІ є складним процесом як внаслідок відсутності чіткого розуміння окремих патогенетичних механізмів захворювання, частого рецидивного перебігу, так і у зв'язку з недостатністю вискоєфективних та доступних протигерпетичних хімічних препаратів у системі практичної охорони здоров'я. Відкриті за допомогою методів молекулярної біо-

логії механізми реплікації вірусу простого герпесу (ВПГ), а також вивчення взаємодії герпесвірусів із чутливими до них клітинами дали змогу протягом останніх 30 років створити ефективні хімотерапевтичні препарати з протигерпетичною активністю. Клінічний досвід показав, що вони швидко та ефективно ліквідують гострі клінічні вияви ГІ, проте не запобігають рецидивам хронічної герпетичної інфекції, а в окремих випадках навіть не зменшують частоти рецидивів. Оскільки при герпесі, як і при інших хронічних інфекціях з тривалою персистенцією вірусу,

розвивається імунодефіцитний стан, зумовлений ураженням кількох ланцюгів імунної системи, для підвищення ефективності лікування до схеми терапії слід включати імунотропні препарати, які коригують імунний статус хворого, а також патогенетичні засоби, що покращують стан пацієнта і сприяють більш дієвому використанню зазначених препаратів [5].

Українською складною є терапія ГІ у хворих з поєднаною тяжкою соматичною патологією — хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та метаболічним синдромом (МС). У пацієнтів із ХОЗЛ III стадії розвивається незворотна бронхіальна обструкція, що вимагає постійного застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів, а при загостреннях — і їх парентерального введення, а також розвиток легеневої гіпертензії, що своєю чергою створює сприятливі умови для постійної персистенції вірусно-бактеріальної мікрофлори та розвитку вторинних імунодефіцитних станів. При поєднанні ХОЗЛ з МС до зазначених патогенетичних порушень приєднуються артеріальна гіпертензія з розвитком серцево-судинної недостатності та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, різноманітні метаболічні порушення і порушення вуглеводного обміну. Внаслідок цього лікування є багатокомпонентним, складним, з можливим розвитком небажаних побічних ефектів у вигляді кандидозу слизової оболонки порожнини рота, нейтропенії, лейкопенії, тяжких бактеріальних запалень.

Призначення специфічних протигерпетичних препаратів має не лише зменшити частоту загострень інфекції, зумовленої ВПГ, та їх тяжкість, а й не ускладнювати перебігу основної соматичної патології.

У попередніх дослідженнях проведено комплексне клініко-імунологічне і вірусологічне обстеження та виявлено значні порушення імунного статусу хворих з поєднанням ХОЗЛ і МС при хронічній рецидивній інфекції, зумовленій ВПГ.

Мета роботи — визначити клініко-імунологічну ефективність комплексної терапії ГІ у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС.

## Матеріали та методи

У динаміці комплексного лікування обстежено 27 осіб чоловічої статі з поєднанням ХОЗЛ III стадії та МС, інфікованих вірусами *Herpesviridae*. Середній вік хворих становив  $(51,3 \pm 4,2)$  року. Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмо-

нологія» [7]. Діагноз МС встановлювали на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження у разі виявлення основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF), 2005 [3]. Контрольну групу становили 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ.

Імунологічне обстеження включало визначення основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, фагоцитарної активності нейтрофілів, вмісту в сироватці крові імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, циркуляційних імунних комплексів різної молекулярної маси (ЦК) і рівня про- та протизапальних цитокінів. Усім хворим було проведено вірусологічне обстеження з визначенням рівня IgG-, IgM-антитіл до ВПГ 1-го типу та ЦМВ, а також антигенів зазначених вірусів у крові та слині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Імунологічне та вірусологічне обстеження проводили двічі: до початку терапії та через 1 міс.

Як базисну терапію поєднаної соматичної патології всі хворі отримували інгаляційні глюкокортикостероїди з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (флютиказон + сальметерол), інгаляційний пролонгований антихолінергічний препарат (тіотропію бромід), інгаляційний  $\beta_2$ -агоніст короткої дії на вимогу (сальбутамол), інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл), антагоніст кальцію (амлодіпін), статини (аторвастатин). Усі препарати використано в середньотерапевтичних дозах відповідно до стадії захворювання.

Терапія при загостреннях інфекції, зумовленої ВПГ, включала: ацикловір по 200 мг 5 разів на добу протягом 5 діб, тилорон по 125 мг у перші дві доби, потім через 48 годин по 125 мг, курс лікування 2,5 г та імунофан по 1 мл підшкірно через день курсом 10 ін'єкцій.

Статистичну обробку даних проводили 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

Аналіз даних анамнезу в усіх обстежених пацієнтів показав тяжкий перебіг захворювання (більш як 6 рецидивів на рік, епізоди рецидивів до 2 разів на місяць), що зумовлювало значну соціальну дезадаптацію пацієнтів [4]. На момент загострення елементи герпетичної висипки локалізувалися на шкірі обличчя та слизовій оболонці губ, виявів офтальмогерпесу не було.

Таблиця. Рівень основних популяцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, інфікованих вірусами родини герпесу, в динаміці лікування (M ± m)

Імунологічний показник	До лікування (n = 27)	Після лікування (n = 27)	Контрольна група (n = 35)
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	41,8 ± 1,73*	59,2 ± 1,46 <sup>#</sup>	65,85 ± 6,55
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	26,1 ± 1,15*	34,3 ± 1,69 <sup>#</sup>	33,23 ± 3,90
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	10,8 ± 1,06*	15,8 ± 1,17* <sup>#</sup>	21,50 ± 2,01
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,36 ± 0,12*	2,18 ± 0,15*	1,55 ± 0,29
CD22 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	52,3 ± 1,84*	33,5 ± 1,21* <sup>#</sup>	24,03 ± 1,50
CD16 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	12,6 ± 1,04*	19,7 ± 1,23 <sup>#</sup>	18,85 ± 2,30

Примітка. \* Вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); <sup>#</sup> вірогідність різниці показника в динаміці лікування (p < 0,05); n — кількість хворих.

За результатами дослідження в крові пацієнтів виявлено активну реплікацію вірусів ВПГ 1-го типу в усіх 27 осіб (100 %) та ЦМВ — у 10 осіб (37,04 %). У слині у 24 хворих (88,89 %) встановлено активну реплікацію ВПГ 1-го типу, а у 18 осіб (66,67 %) — ЦМВ. Під час клінічного обстеження також виявлено різні клінічні форми ураження верхніх дихальних шляхів (хронічна лімфаденопатія, хронічний фарингіт, хронічний тонзиліт). Дослідження рівня IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу в 70,37 % хворих продемонструвало високі рівні IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу в сироватці крові — 1 : 6400. Одночасно також встановлено і високі рівні специфічних IgG до ЦМВ, 29,63 % пацієнтів мали титри 1 : 3200, а 51,85 % — 1 : 6400. Специфічні IgM-антитіла до ВПГ 1-го типу в сироватці крові хворих були в титрах 1 : 100 — 1 : 200 у всіх 27 осіб (100 %), а IgM-антитіла до ЦМВ у титрі 1 : 100 — в 10 осіб (37,04 %).

Отже, рецидиви хронічної ПІ у хворих з тяжкою поєднаною соматичною патологією характеризуються частотою більше 6 разів на рік, виявляються активною реплікацією ВПГ 1-го типу в крові та слині, супроводжуються високими титрами специфічних IgG- та IgM-антитіл у сироватці крові, а у 37,04 % випадків поєднуються з безсимптомною ЦМВ-інфекцією (активна реплікація ЦМВ у крові та IgM-антитіл у сироватці крові на тлі високого рівня IgG-антитіл у сироватці крові та активної реплікації ЦМВ у слині).

Основні показники клітинної ланки імунної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС, та інфікованих вірусами родини герпесу, в динаміці комплексного лікування наведено в таблиці.

Як видно з даних таблиці, у динаміці комплексного лікування рецидивів ПІ противірусними препаратами з індуктором інтерферону та

імунокоригувальним засобом відбувалося достовірне покращення показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Так, відносна кількість CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів вірогідно зросла на 41,63 % (p < 0,05), а процентний вміст CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів достовірно збільшився на 31,42 % (p < 0,05), обидва показники досягли нормативних значень. Відносна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів також достовірно зросла на 46,30 % (p < 0,05), проте не досягла значень контрольної групи. Завдяки використанню в комплексному лікуванні індуктора інтерферону тилорону в периферичній крові хворих достовірно зросла кількість НК-клітин на 56,35 % (p < 0,05) до рівня здорових осіб. Поєднане застосування тилорону та імунокоректора імунофану сприяло і нормалізації відносного вмісту В-клітин, рівень яких вірогідно зменшився на 56,12 % (p < 0,05), проте залишався вищим за показник контрольної групи (p < 0,05).

Отже, завдяки поєднанню у комплексі лікарських засобів противірусного препарату з індуктором інтерферону та імунокоректором вдалося досягти майже повного відновлення змінених показників клітинної ланки імунної системи специфічного противірусного захисту, що, безумовно, полегшувало перебіг ПІ та запобігало розвитку ускладнень, зокрема інфекційних загострень ХОЗЛ, летальність від яких навіть на сучасному етапі залишається надзвичайно високою.

Застосування зазначеного комплексу препаратів для лікування рецидивів ПІ сприяло також нормалізації показників функціональної активності імунокомпетентних клітин. Під час первинного імунологічного обстеження у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане з МС, із хронічною персистуючою інфекцією ВПГ 1-го типу та ЦМВ виявлено підвищення показників спонтанної та стимульованої фітогемаглютиніном (ФГА) проліферативної активності лімфоцитів, що зумов-

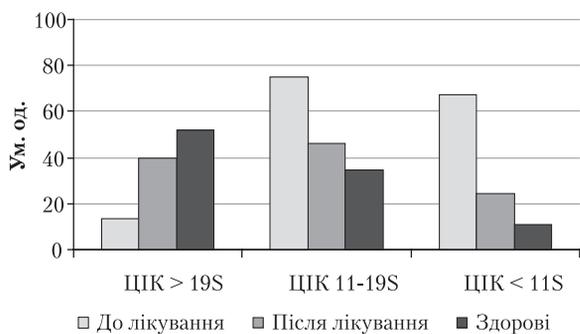


Рис. 1. Динаміка рівня ЦИК різного молекулярного розміру в обстежених хворих (n = 27)

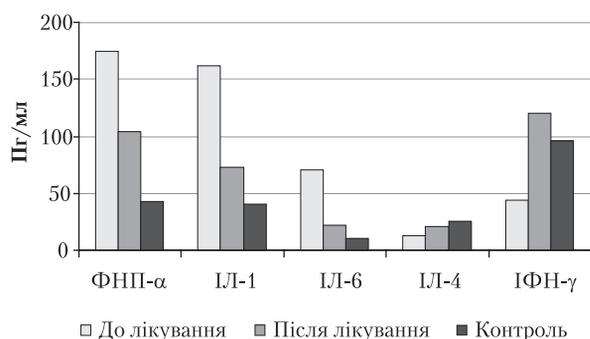


Рис. 2. Динаміка сироваткового вмісту цитокінів у хворих з поєднаною патологією під час комплексного лікування рецидивів ПІ (n = 27)

лено 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. У динаміці комплексного лікування знизився рівень спонтанної реакції баластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) в 1,79 разу ( $p < 0,05$ ), з  $(3,46 \pm 0,11)$  до  $(1,93 \pm 0,14)$  %, у здорових осіб –  $(1,76 \pm 0,21)$  %. Показник РБТЛ, стимульованої ФГА, теж вірогідно зменшився на 12,94 % ( $p < 0,05$ ) до рівня здорових осіб (з  $(94,38 \pm 2,53)$  до  $(83,57 \pm 2,96)$  %, значення у контрольній групі –  $(80,0 \pm 4,70)$  %).

Поєднане застосування імунокоректора імунофану з індуктором інтерферону тилороном сприяло нормалізації показників фагоцитарної активності нейтрофілів. Так, показник фагоцитарного числа вірогідно зріс у 1,46 разу ( $p < 0,05$ ) з  $2,94 \pm 0,09$  до  $4,28 \pm 0,16$ , однак не досяг значення контрольної групи  $6,50 \pm 0,60$ . Фагоцитарний індекс у динаміці лікування теж достовірно збільшився на 32,15 % ( $p < 0,05$ ) з  $(38,76 \pm 2,64)$  до  $(51,22 \pm 3,17)$  %, проте все ж таки залишався нижчим за аналогічний показник контрольної групи –  $(69,80 \pm 7,20)$  % ( $p < 0,05$ ).

Дослідження сироваткової концентрації основних класів імуноглобулінів виявило, що до початку терапії вміст IgG був підвищеним і становив  $(17,65 \pm 0,78)$  г/л, у здорових –  $(12,68 \pm 1,42)$  г/л ( $p < 0,05$ ), IgM відповідно –  $(1,68 \pm 0,11)$  та  $(0,98 \pm 0,09)$  г/л ( $p < 0,05$ ), а IgA –  $(1,04 \pm 0,06)$  та  $(1,52 \pm 0,19)$  г/л ( $p < 0,05$ ). У динаміці лікування сироваткова концентрація IgG не мала достовірних змін ( $p > 0,1$ ) і залишалася підвищеною порівняно зі здоровими особами, рівень IgM у сироватці крові хворих достовірно зменшився на 66,34 % ( $p < 0,05$ ) і відповідав нормативному показнику. Така динаміка сироваткової концентрації IgG- та IgM-антитіл відображає закономірності природного синтезу основних класів імуноглобулінів у разі дії будь-якого інфекційного агента.

Динаміку сироваткової концентрації ЦИК у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, інфікованих ВПГ 1-го типу та ЦМВ, відображено на рис. 1.

У попередніх дослідженнях встановлено, що надмірна антигенна стимуляція імунної системи як вірусно-бактеріальними агентами, так і аутоантигенами, що спостерігається у хворих з поєднаною патологією, проявляється вираженим дисбалансом сироваткової концентрації ЦИК, що свідчить про аутоімунні реакції та, безумовно, є показанням для призначення імунокоректорів цій групі хворих. Під час первинного імунологічного обстеження встановлено, що супутня герпетична інфекція призводить до надлишкового утворення патогенних ЦИК середнього та малого розміру за вірогідного зменшення рівня фізіологічних ЦИК великого розміру. В динаміці комплексного лікування із застосуванням імунокоректора імунофану відбулося вірогідне зростання сироваткової концентрації ЦИК великого розміру в 2,9 разу ( $p < 0,05$ ), зниження рівня ЦИК середнього розміру в 1,63 разу ( $p < 0,05$ ), а ЦИК малого розміру – в 2,77 разу ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що підвищений сироватковий рівень патогенних ЦИК середнього та малого розміру, який спостерігався у хворих із поєднаною патологією після комплексного лікування, є показанням для проведення подальших курсів лікування імунотропними препаратами та відновлення показників гуморальної ланки імунної системи.

Комплексний підхід до лікування рецидивів ПІ у хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів сприяв нормалізації цитокінового профілю сироватки крові та зменшенню активності запальних змін (рис. 2).

Як видно з рис. 2, комплексне лікування з використанням ацикловіру, тилорону та імунофану сприяло достовірній нормалізації цитокінового профілю сироватки крові з вірогідним

зростанням вмісту ІФН- $\gamma$  в 2,73 разу ( $p < 0,05$ ), зменшенням сироваткової концентрації прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$  – в 2,23 разу ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 – в 3,18 разу ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що вміст ФНП- $\alpha$  в динаміці комплексного лікування вірогідно зменшився на 68,27 % ( $p < 0,05$ ), проте залишався достовірно підвищеним, що зумовлено тим, що надлишок вісцеральної жирової тканини при поєднанні ХОЗЛ та МС є потужним продуцентом великої кількості цього цитокіну, а тилорон є індуктором синтезу як ІФН- $\gamma$ , так і ІФН- $\alpha$ , які опосередковано підвищують рівень ФНП- $\alpha$ .

## Висновки

1. Лікування рецидивів герпетичної інфекції у хворих з поєднаною соматичною патологією потребує комплексного підходу, оскільки пору-

шення імунної системи мають складний глибокий характер, виявляються явищами вторинного імунодефіциту Т-клітинної ланки та НК-клітин, запальним процесом та незначно вираженим автоімунним компонентом.

2. Застосування ацикловіру в поєднанні з тилороном та імунофаном у комплексній терапії рецидивів ГІ у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, сприяє відновленню відносного вмісту Т- та НК-клітин імунної системи, зменшує вияви дисбалансу концентрації ЦІК та має протизапальну дію з відновленням фізіологічного рівня про- та протизапальних цитокінів.

3. Застосування запропонованої схеми препаратів не ускладнює перебіг поєднаної патології, не викликає загострення ХОЗЛ, не посилює тяжкість метаболічних порушень в обстежених пацієнтів.

## Список літератури

1. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистый 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. Диагностика 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. – М.: ГНЦ РФ Институт иммунологии МЗ РФ, 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 поражение сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 2008. – 345 с.

С.А. Бычкова

Украинская военно-медицинская академия, Киев

## Особенности лечения рецидивирующей герпетической инфекции у больных с сочетанной соматической патологией: хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом

**Цель работы** – определить клинико-иммунологическую эффективность комплексной терапии герпесвирусной инфекции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) III стадии, сочетанной с метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** В динамике комплексного лечения обследованы 27 лиц мужского пола с сочетанием ХОЗЛ III стадии и МС, инфицированных вирусами *Herpesviridae*. У всех больных определены антигены вируса простого герпеса 1-го типа и цитомегаловируса в крови и слюне, титра специфических IgG- и IgM-антител к вирусу простого герпеса 1-го типа и цитомегаловируса, проведено комплексное иммунологическое обследование до начала лечения и через 1 месяц. Для лечения рецидивов герпетической инфекции использованы ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в сочетании с тилороном курсом 2,5 г и имунофаном по 1 мл подкожно курсом 10 инъекций.

**Результаты и обсуждение.** Использование комплексной терапии рецидивов хронической герпетической инфекции у больных с тяжелой сочетанной соматической патологией способствует нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и восстановлению факторов неспецифической защиты, что сопровождается элиминацией вирусов из крови и слюны. В динамике комплексного лечения нормализовались значения относительного содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и НК-клеток, показателей функциональной активности иммунокомпетентных клеток, уменьшились проявления иммунотоксикоза и системного воспаления с восстановлением содержания в сыворотке крови концентрации про- и противовоспалительных цитокинов.

**Выводы.** Использование ацикловира в сочетании с тилороном и имунофаном в комплексной терапии рецидивов герпетической инфекции у больных ХОЗЛ III стадии, сочетанным с МС, способствует повышению относительного содержания Т-лимфоцитов периферической крови и NK-клеток, уменьшает проявления дисбаланса концентрации циркулирующих иммунных комплексов, имеет противовоспалительное действие с восстановлением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, не оказывает негативного влияния на течение сочетанной патологии и не вызывает обострений ХОЗЛ.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, лечение.

S.A. Bichkova

*Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*

## The peculiarities of treatment of Herpesviridae infection in patients with combined somatic pathology: chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome

The aim of this study was to determine the clinical and immunological effectiveness of complex therapy of Herpesviridae infection in patients with III stage of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** 27 male patients with III stage of COPD combined with MS and Herpesviridae infection were examined during the complex therapy of Herpesviridae infection relapses. All patients revealed antigens of herpes simplex virus type 1 and cytomegalovirus in blood and saliva, the titer of specific IgG- and IgM- antibodies to herpes simplex virus type 1 and cytomegalovirus during complex immunological examination before and after 1 month of treatment. The treatment of herpes infection recurrences included a 5 days' course of acyclovir, 200 mg 5 times per day, in combination with 2.5 g of thylorone and 1 ml of imunophan subcutaneously, course of 10 injections.

**Results and discussion.** Using complex therapy for recurrences of herpes infections in patients with severe concomitant somatic pathology contributes to the normalization of cellular and humoral immune system and recovery of factors of nonspecific protection, accompanied by elimination of the virus from the blood and saliva. The dynamics of complex treatment lead to the normalization of values of the relative content of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and NK-cells, indicators of functional activity of immune cells, and the decrease in immunotoxicosis manifestations and systemic inflammation with the restoration of the serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines.

**Conclusions.** The use of acyclovir in combination with thylorone and imunophan in complex therapy of herpes infection recurrences in patients with COPD of stage III combined with MS increases relative level of T-lymphocytes in peripheral blood and NK-cells, reduces the imbalance of circulating immune complexes and has anti-inflammatory effect with the recovery of ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, has no negative impact on the comorbidity and does not cause exacerbations of COPD.

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

### Дані про автора:

**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

А.У. Бурхонов

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

## Особенности иммунного статуса и лечение больных псориазом пожилого и старческого возраста

Течение псориаза у лиц пожилого и старческого возраста имеет свои клинические особенности, во многом обусловленные иммунологическими изменениями, что следует учитывать при разработке методов корригирующей терапии.

**Цель работы** — разработать на основании изучения иммунного статуса метод лечения больных псориазом пожилого и старческого возраста с использованием аторвастатинов.

**Материалы и методы.** У больных псориазом пожилого и старческого возраста изучены иммунологические показатели, включая цитокиновый статус. Для коррекции иммунного статуса использовано средство группы аторвастатинов.

**Результаты и обсуждение.** У больных псориазом пожилого и старческого возраста выделены некоторые клинические особенности течения кожно-патологического процесса в виде субъективных ощущений, появления экссудативного компонента и склонности к развитию тяжелых форм дерматоза. Использование препарата из группы аторвастатинов позволяет улучшить течение псориазического процесса, связанное с нормализацией иммунного статуса, в частности достоверным снижением ФНО- $\alpha$ . Использование аторвастатинов достоверно снижает атерогенные факторы (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности и др.) у больных псориазом пожилого и старческого возраста.

**Выводы.** Применение у больных псориазом пожилого и старческого возраста препарата группы аторвастатинов позволяет в 1,5–2 раза увеличить сроки клинической ремиссии наряду с профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний, свойственных для данного возраста.

### Ключевые слова

Псориаз, возрастные аспекты, клиника, иммунология, лечение.

Проблема старения во всем мире становится все более актуальной и в медицинском, и в социальном аспекте. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество лиц пожилого и старческого возраста неуклонно увеличивается. Старение общества является объективным процессом и характерно для всех развитых стран, где доля лиц старше 60 лет составляет около 20 % всей популяции [5–7]. В Узбекистане за последние 20 лет средняя продолжительность жизни увеличилась с 67 до 73 лет, в том числе женщин до 75 лет. Эта категория людей, несомненно, больше других нуждается в медицинской помощи, включая дерматологическую [14].

С возрастом снижается качество функционирования иммунной системы, вследствие чего

повышается частота инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний [6]. Основные изменения иммунной системы при старении выявляются весьма рано и заключаются в снижении гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа на чужеродные антигены, увеличении частоты и выраженности клеточных и гуморальных аутоиммунных реакций, уменьшении способности иммунологической толерантности, повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов и склонности к развитию лимфопролиферативных заболеваний [5, 7, 24].

Таким образом, к главным причинам снижения иммунологической реактивности в старости относятся количественный дефицит клеток-

предшественников (стволовых, Т- и В-лимфоцитов), уменьшение интенсивности миграции стволовых элементов и кооперации Т- и В-лимфоцитов, при этом развивается дефицит не только Т-эффекторов и Т-хелперов, но и клеток-супрессоров на Т- и В-клеточном уровнях. Развитие того или иного дефицита определяется генетическими факторами [22, 39, 42].

В структуре заболеваемости кожной патологии лиц пожилого и старческого возраста чаще всего преобладают хронически рецидивирующие заболевания, в частности псориаз.

Псориаз — распространенное хроническое системное воспалительное заболевание, которое поражает 1–3 % населения земного шара [1, 2, 12, 23, 26, 35, 36]. Основными факторами риска развития заболевания являются наследственная предрасположенность (наличие заболеваний псориазом в семейном анамнезе), инфекционные заболевания, травмы, стресс, употребление алкоголя и курение. Выделяют три возрастных периода максимальной вероятности возникновения заболевания: пубертатный период, возраст около 30 и 50 лет. Медиана возраста начала заболевания составляет 28 лет. Средний возраст возникновения заболевания у детей — 10–11 лет. Позднее начало заболевания (в возрасте старше 60 лет) встречается у 3,2 % больных, при этом заболевание имеет более благоприятное течение [37, 41]. В последнее время наблюдаются не только рост заболеваемости псориазом в мировой популяции, но и увеличение тяжести его форм (псориатический артрит, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз), а также увеличение частоты трудно поддающихся лечению случаев заболевания, приводящих к инвалидизации пациентов [12, 41].

Сложные генетические заболевания, которым является псориаз, также называют мультифакторными болезнями, представляющими собой клинические состояния, когда факторы риска идентифицированы, а основная причина болезни остается неизвестной. Как гетерогенная группа больные псориазом обычно имеют один или несколько факторов риска, включая различные факторы окружающей среды (экология места проживания, стрессы, суперантигены, прием лекарственных препаратов и др.). Генетическая основа псориаза является сложной и гетерогенной. Однако имеются данные, что основной локус чувствительности к псориазу локализован в пределах МНС на хромосоме 6q [35]. Хотя причина псориаза остается до сегодняшнего дня неизвестной, становится очевидным, что это заболевание является результатом комбинированного взаимодействия генетических факторов

и факторов окружающей среды [15]. Среди разнообразных триггеров псориаза указываются ожирение, энтерит, острые респираторные вирусные инфекции, курение, алкоголизм, инфицирование ВИЧ [36, 47].

В возникновении псориаза задействованы специфические и неспецифические триггерные механизмы. Изоморфная реакция Кебнера объясняется так резко выраженной гиперергией, что даже видимо здоровая кожа находится в состоянии готовности к воспалительной реакции. Малейшее раздражение сопровождается образованием новой сыпи [16].

Современные представления о патогенезе псориаза не ограничиваются поражением кожи, речь идет о системном заболевании, при котором выявляются не только функциональные, но и морфологические изменения внутренних органов, нервной системы, опорно-двигательного аппарата [3, 4, 8, 17, 26, 31]. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о значимости иммунных, эндокринных, метаболических нарушений, а также важной роли генетических факторов в развитии псориаза [9, 15, 23, 25, 35]. Наиболее важным механизмом, лежащим в основе псориаза, является повышенная пролиферация кератиноцитов, опосредованная Т-лимфоцитами и аутоантителами, так как пролиферация и апоптоз — это фундаментальные биологические механизмы, определяющие клеточный гомеостаз в организме [9, 21].

Необходимо отметить, что кожа больных псориазом выполняет противоопухолевую функцию благодаря иммунной системе при непосредственном участии CD16+ (NK), которые участвуют в реализации первичной линии защиты от спонтанно мутирующих клеток и их элиминации из организма [18]. В этой связи применение лекарственных средств иммуносупрессивного действия (например, метотрексат) должно быть ограничено.

Серьезным фактором снижения качества жизни больного являются разнообразные высыпания на коже, вызывающие физические страдания и наносящие психологическую травму пациенту, что нередко заставляет его стыдиться своего заболевания [19]. Одним из проявлений псориаза, наряду с высыпаниями на коже туловища и волосистой части головы, является поражение ногтей, так называемые псориатические онихии, которые встречаются преимущественно при тяжелых формах дерматоза. В то же время нередко выраженная псориатическая онихия может наблюдаться у больных с минимальными кожными проявлениями, а иногда и без таковых [19, 27].

В формировании и реализации клинических проявлений псориаза участвуют многочисленные факторы. Среди них особое место принадлежит изменениям микроциркуляторного русла, усилению активности перекисного окисления липидов со снижением показателей антиоксидантной системы [29].

Цель работы — изучить содержание различных фенотипов лимфоцитов, в том числе CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, а также интерлейкина 2 (ИЛ-2) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) при различных клинических формах псориаза у лиц пожилого и старческого возраста.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 55 больных псориазом (35 мужчин и 20 женщин) с прогрессирующей стадией заболевания, которым было проведено клиничко-иммунологическое обследование. Возраст больных составлял 60–75 лет. Вульгарный псориаз зарегистрирован у 25 больных, экссудативный — у 6, артропатический — у 18, эритродермический — у 6. Давность заболевания составила от 2 до 45 лет. В качестве контрольной группы обследованы 30 лиц аналогичного возраста без дерматологических заболеваний. Субпопуляции Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител производства «Сорбент» (Россия). Содержание ИЛ-2 и ФНО-α периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью специальных наборов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерного пакета прикладных программ SPSS 13.0 для Windows. Распределение параметров было нормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета средней арифметической величины (M) и ошибки средней арифметической величины (m). Вероятность различий оценивали по параметрическому критерию Стьюдента. Кроме того, был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Данные по клинической картине псориаза у лиц пожилого и старческого возраста свидетельствуют о склонности заболевания к диссеминации и более тяжелому течению. В некоторых случаях наблюдались ограниченные псориазические высыпания с выраженными явлениями инфильтрации, экссудации, а также частая локализация в области крупных складок кожи и почти 100 % поражение ногтей пластин по гипертрофическому типу. У этих больных отмечалась трансформация сезонных форм во вне-

сезонные и почти в 2–3 раза уменьшались сроки клинической ремиссии заболевания.

Следует указать, что одной из особенностей псориаза у лиц пожилого и старческого возраста является преобладание ночного зуда, носящего генерализованный или локализованный характер. Основную роль в патогенезе зуда играют гистамин и простагландины, накопление которых в покровных тканях способствует повышенной проницаемости сосудов, развитию отека и воспалению. У лиц пожилого и старческого возраста чаще наблюдается ночной зуд персистирующего характера, что приводит к нарушению сна и развитию депрессивных расстройств, значительно ухудшая качество жизни больных и прогноз основного заболевания [13, 14].

### Результаты и обсуждение

По результатам исследований (таблица) было установлено увеличение общего количества Т-лимфоцитов от  $(0,55 \pm 0,02)$  до  $(0,95 \pm 0,08) \cdot 10^3$  кл/л, при  $p < 0,05$ , хотя отсутствовали достоверные различия в содержании активных Т-клеток (CD3<sup>+</sup>).

Увеличение содержания Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) наблюдалось практически при всех формах псориаза. Так, в общей группе больных содержание CD4<sup>+</sup>-клеток составляло  $(0,97 \pm 0,01) \cdot 10^3$  кл/л, а в контроле —  $(0,58 \pm 0,03) \cdot 10^3$  кл/л при  $p < 0,05$ ; CD8<sup>+</sup>-клетки —  $(0,65 \pm 0,02) \cdot 10^3$  и  $(0,17 \pm 0,01) \times 10^3$  кл/л соответственно при  $p < 0,05$ .

При всех формах псориаза было обнаружено снижение концентрации лимфоцитов с рецепторами CD25 и CD71 по сравнению с данными контрольной группы. Наряду с этим отмечено повышение концентрации клеток с рецепторами ИЛ-2, особенно при тяжелых формах псориаза. Так, у больных с псориазической эритродермией этот показатель составлял  $(5,19 \pm 0,25)$  пг/мл, в контрольной группе —  $(2,15 \pm 0,17)$  пг/мл при  $p < 0,05$ . Концентрация лимфоцитов с фенотипом CD10<sup>+</sup> заметно увеличивалась с  $(0,28 \pm 0,01) \cdot 10^3$  до  $(0,77 \pm 0,03) \cdot 10^3$  кл/л ( $p < 0,05$ ). Аналогичная картина была выявлена и в отношении показателя CD95<sup>+</sup>. Повышенное содержание ФНО-α (в контроле —  $(0,55 \pm 0,03) \cdot 10^3$  кл/л; в общей выборке больных псориазом —  $(0,96 \pm 0,01) \cdot 10^3$  кл/л при  $p < 0,05$ ) было обусловлено значительным увеличением концентрации ФНО-α при тяжелых формах дерматоза.

Необходимо отметить, что у больных псориазом выявляются значительные изменения со стороны концентрации общего пула Т-лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>) и субпопуляции: CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, причем последние способны обеспечивать лизис

Таблица. Характеристика иммунологических показателей при различных формах псориаза

Показатель	Контроль	Больные псориазом	Клинические формы			
			1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 6)	3-я группа (n = 18)	4-я группа (n = 6)
CD5 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,55 ± 0,02	0,95 ± 0,08	0,93 ± 0,03	0,93 ± 0,05	1,26 ± 0,02	1,28 ± 0,01
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,59 ± 0,01	0,63 ± 0,03	0,62 ± 0,01	0,61 ± 0,03	0,69 ± 0,01	0,68 ± 0,02
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,58 ± 0,03	0,97 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,91 ± 0,03	0,99 ± 0,04	0,96 ± 0,02
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,17 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,54 ± 0,03	0,56 ± 0,05	0,71 ± 0,02	0,69 ± 0,03
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,66 ± 0,03	0,72 ± 0,01	0,68 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,72 ± 0,05	0,74 ± 0,01
CD25 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,71 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,02
CD71 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,72 ± 0,03	0,42 ± 0,03	0,44 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,38 ± 0,01	0,35 ± 0,02
CD22 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,69 ± 0,02	0,54 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,55 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,48 ± 0,04
CD10 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,28 ± 0,01	0,77 ± 0,03	0,61 ± 0,05	0,62 ± 0,03	0,82 ± 0,01	0,85 ± 0,01
CD95 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> кл/л	0,57 ± 0,05	1,38 ± 0,01	0,72 ± 0,02	0,71 ± 0,02	1,48 ± 0,07	1,42 ± 0,03
ИЛ-2, пг/мл	2,15 ± 0,17	4,09 ± 0,09	3,12 ± 0,21	3,35 ± 0,09	4,25 ± 0,11	5,19 ± 0,25
ФНО-α, пг/мл	0,55 ± 0,03	0,96 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,75 ± 0,03	1,15 ± 0,05	1,29 ± 0,02

Примечание. 1-я группа — вульгарный; 2-я группа — экссудативный; 3-я группа — артропатический; 4-я группа — эритродермический псориаз; \* достоверность различий при p < 0,05.

клеток за счет Fas-опосредованного пути [24, 39]. Кроме того, увеличение фенотипов лимфоцитов CD5<sup>+</sup> и CD10<sup>+</sup> указывает на пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток, которая в свою очередь способна приводить к активации клеточной цитотоксичности, подтверждаемой такими показателями, как CD95<sup>+</sup> и ФНО-α. Установленная прямая корреляция между уровнем CD95<sup>+</sup> и CD10<sup>+</sup> (r = 0,88) подтверждает факт включения апоптоза еще на ранних этапах роста клеток. Показано наличие обратной связи (r = -0,82) между экспрессией CD25 (снижение показателя) и концентрацией ИЛ-2 (повышение показателя), которая обеспечивает сдерживание гиперпролиферации [33]. Именно при тяжелых формах псориаза (артропатическая и эритродермическая) выявляется параллельное повышение показателей CD25 и ИЛ-2, то есть нарушается иммунологический надзор над процессами гиперпролиферации [45].

Таким образом, у больных псориазом выявляется высокая цитотоксическая активность лимфоцитов, наряду со значительным повышением провоспалительного цитокина — ФНО-α, напрямую зависимые от клинической формы псориаза.

Патогенетически обоснованной при псориазе является терапия, направленная на подавление пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференциации, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение

дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами [10, 11, 13, 20, 28, 43, 44]. Показано, что использование наружных патогенетических средств более эффективно при их сочетании со средствами базового ухода. Такая комбинация снижает сроки активной терапии, увеличивает период ремиссии. Так как псориаз относится к группе фиксированных дерматозов, восстановление барьерных свойств кожи существенно уменьшает риск быстрого обострения кожного процесса под действием триггерных факторов [30].

Следует указать, что в последние годы во всем мире повысился интерес к обратимым ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы (статины) благодаря открытию их новых иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств. Отмечено, что, помимо коррекции нарушений липидного обмена, статины способны уменьшать выраженность воспаления, изменять активность хелперных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов II типа (Th2) при аутоиммунных заболеваниях [34, 40].

В этой связи было проведено лечение 25 больных вульгарным псориазом. Главными критериями включения в исследование являлись диагноз псориаза, установленный более чем за 3 мес до начала исследования, поражение более 10 % кожи. За 1 мес до включения и в течение всего исследования больные не принимали

ароматические ретиноиды, метотрексат, биологические препараты. Разрешалось использование топических кортикостероидных средств II и III классов. Больные были разделены на две группы: 1-я группа (n = 13) получала симвастатин; 2-я группа (n = 12) — стандартное лечение. Симвастатин назначали в дозе 40 мг/сут в течение 2 мес. Для оценки клинической эффективности лечения использован индекс PASI и дерматологический индекс качества жизни DLQI [38].

Результаты исследования позволили установить, что на 8-й неделе у больных 1-й группы процент уменьшения индекса PASI статистически значимо превышал величину аналогичного показателя больных 2-й группы. У пациентов, принимавших симвастатин, отмечалась тенденция к большему, чем во 2-й группе, снижению DLQI, причем у 50 % больных 1-й группы на 8-й неделе зарегистрировано полное или почти полное разрешение псориазических элементов, в то время как во 2-й группе — лишь у 10 % (p < 0,01).

Динамическое изучение показателей иммунного статуса в обеих группах больных показало, что использование симвастатина позволяет достигать иммуномодулирующего эффекта у больных псориазом, в частности нормализации показателя ФНО-α.

В основе псориаза лежит активация Т-лимфоцитов, причем важную роль в миграции последних в дермальную и эпидермальную ткань играет молекула адгезии Т-лимфоцитов — антиген-1, ассоциированный с функцией лейкоцитов (leukocyte-function-associated antigen type 1 (LFA-1)). Значение LFA-1 в патогенезе подтверждается высокой эффективностью терапевтических антител [43]. Отмечено, что статины ингибируют молекулу LFA-1, взаимодействуя с так называемым ловастатинсвязывающим сайтом на экстрацеллюлярном домене LFA-1 и тормозит клеточную адгезию и костимуляцию [46]. Способность статинов блокировать LFA-1 является одним из обоснований использования этой группы препаратов при псориазе. Доказано, что

при псориазе преобладает синтез интерферона-γ, интерлейкина-2 и ФНО-α, что свидетельствует об активации Th1-лимфоцитов. Также доказано, что статины способны сдвигать баланс Th1/Th2 в сторону Th2-лимфоцитов [34]. Данный механизм и позволяет получать клинический эффект у больных псориазом, принимающих статины [32].

Необходимо отметить, что статины способны влиять и на гуморальные медиаторы иммунной системы, каковым является ФНО-α. Именно блокада ФНО-α является эффективным методом терапии больных псориазом [44].

Согласно имеющимся литературным данным [26], псориаз является фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, так как при этом дерматозе также выявляются значительные нарушения липидного обмена (дислипидемия), что является прямым показанием для применения статинов. Следовательно, использование статинов уменьшает выраженность патологического процесса в коже и предупреждает возможные сердечно-сосудистые осложнения [3, 4, 8, 26].

### Выводы

Таким образом, псориаз у лиц пожилого и старческого возраста имеет свои особенности, выражающиеся наличием тяжелых форм, торпидностью в отношении проводимого лечения. Выявляемые иммунологические нарушения позволяют использовать ряд иммуномодулирующих средств, особенно антицитокинового действия. Использование статинов оказывает необходимый иммуномодулирующий эффект, в частности по снижению показателя ФНО-α, что проявляется достоверным снижением индекса PASI по сравнению с контрольной группой. Использование статинов у лиц пожилого и старческого возраста имеет прямое отношение к профилактике и лечению возможных сердечно-сосудистых заболеваний, особенно распространенных в данной возрастной группе любой популяции, так как больных псориазом следует рассматривать как особую группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

### Список литературы

1. Абдеев Р.М., Корсунская И.М., Пирузян Э.С., Ахмедова П.А. Влияние факторов окружающей среды на распространенность псориаза // Эпидемиология и инф. болезни.— 2008.— № 6.— С. 27—29.
2. Айзятулов Р.Ф., Юхименко В.В. Значение факторов риска в возникновении и течении псориазической болезни // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2001.— № 1.— С. 41—43.
3. Бадюкин В.В., Котельникова Г.П. Поражение сердца у больных псориазическим артритом // Терап. архив.— 2004.— № 5.— С. 56—61.
4. Бадюкин В.В., Яньшева А.В., Александрова Е.Н., Мач Э.С. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазическом артрите // Терап. архив.— 2009.— № 6.— С. 41—47.
5. Барышев П.М., Калининцева С.А. Современная геронто-технология: специфическая иммунотерапия и иммунпрофилактика для создания пассивного иммунитета у пожилых // Клин. геронтол.— 2006.— № 9.— С. 84.
6. Барышев П.М., Калининцева С.А. Современные геронто-технологии // Клин. геронтол.— 2006.— № 9.— С. 85.

7. Бутенко Г.М. Проблема оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета // Иммунология.— 1993.— № 3–4.— С. 4–6.
8. Гайдукова И.З., Поддубный Д.А., Ребров А.П. Вариабельность сердечного ритма у больных псориазическим артритом: взаимосвязь с системным воспалением и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскул. терапия и профилактика.— 2011.— № 2.— С. 88–92.
9. Данилов С.И., Кацутин С.А. Рецепторы и лиганды иммунокомпетентных клеток у больных различными фенотипами псориаза // Клини. дерматол. и венерол.— 2010.— № 2.— С. 111–114.
10. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Логги.— М.: МЕДпрессинформ, 2008.
11. Евстафьев В.В., Шейнкман В.Л. Прогностическое значение иммунопатологических показателей при псориазе // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2000.— № 1.— С. 28–30.
12. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации // Вестн. дерматол.— 2012.— № 5.— С. 20–29.
13. Ибрагимов Ш.И., Маматкулов У.А., Исмаев Р.С., Исмагилов А.И. Изучение изменений показателей иммунной системы при псориазе // Дерматовенерол. и эстет. медицина.— 2009.— № 3.— С. 75.
14. Ибрагимов Ш.И., Бурхонов А.У. Особенности клиники, патогенеза и терапии псориаза у больных старших возрастных групп // Дерматовенерол. и эстет. медицина.— 2012.— № 3–4.— С. 46–55.
15. Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф. Генетические аспекты псориаза // Вестн. дерматол.— 2009.— № 4.— С. 20–26.
16. Карпов В.В., Исламов В.Г., Елистратова И.В. О феномене и болезни Кебнера // Клини. дерматол. и венерол.— 2010.— № 6.— С. 125–130.
17. Касимова С.Г. Остеопороз и остеопения у больных псориазическим артритом // Вестн. последипломн. мед. образования.— 2010.— № 3–4.— С. 49–51.
18. Коляденко Е.В. Недостатки современных методов лечения псориаза // Укр. журн. дерматол., венерол. и косметол.— 2003.— № 4.— С. 25–26.
19. Кондрашов Г.В., Потекаев Н.Н. Псориазическое поражение ногтей: клинические аспекты // Клини. дерматол., венерол.— 2008.— № 5.— С. 95–100.
20. Курбанова Н.К., Мирхамидова Н.В., Шураева С.А. Состояние цитокинового статуса и эндогенной интоксикации у больных псориазом // Дерматовенерол. и эстет. медицина.— 2009.— № 3.— С. 15–18.
21. Лифшиц Е.Г. Патоморфологические особенности кожи при различных формах псориаза // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 2006.— № 5.— С. 35–37.
22. Мазуров Д.В., Мастернак Ю.А., Пигенин Б.В. Возрастные изменения Т-лимфоцитов человек, несущих маркеры CD45RO и HLA-DR // Иммунология.— 2002.— № 5.— С. 268–271.
23. Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением.— М., 2002.
24. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель.— СПб: Наука, 1996.— 276 с.
25. Пирузян А.Л. Метаболическая и генетическая паспортизация человека для ранней диагностики и индивидуализированной фармакотерапии псориаза: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2005.
26. Рахматов А.Б., Рахматов Б.Р. Псориаз — системное заболевание.— Ташкент, 2001.— 228 с.
27. Рукавишников В.М. Изменения ногтей при псориазе // Вестн. дерматол.— 2009.— № 2.— С. 71–79.
28. Самцов А.В. Терапия псориаза— осознанный выбор // Consilium Medicum.— 2006.— Экстравыпуск.— С. 7–10.
29. Трофимова И.Б., Костянова Е.Н., Коралкин А.В. Некоторые аспекты патогенеза и лечения псориаза // Вестн. дерматол.— 2004.— № 6.— С. 33–35.
30. Хобейш М.М., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Возможности средств базового ухода в комплексном лечении псориаза // Вестн. дерматол.— 2012.— № 4.— С. 97–100.
31. Шинаев Н.Н., Еремеев М.С., Иванова Т.М. Иммунная система и нейрогормональные изменения у больных псориазом // Росс. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2000.— № 1.— С. 31–33.
32. Ширинский И.В., Баровская Н.А., Леонова М.И., Кожевников В.С. Опыт применения симвастатина при вульгарном псориазе // Вестн. дерматол.— 2009.— № 5.— С. 88–92.
33. Цинкернагель Р. Основы иммунологии.— М.: Мир, 2008.— 134 с.
34. Aktas O., Waiczies S., Dorr J. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin // J. Exp. Med.— 2003.— Vol. 197.— P. 725–733.
35. Barker J.N.W. Genetic aspects of psoriasis // Clin. Exp. Dermatol.— 2001.— Vol. 26.— P. 321–325.
36. Farber E.M., Nail Z. Epidemiology: natural history and genetics / Psoriasis. Eds. H.H.K. Roenig, H.J. Maibach.— New York, 1991.— P. 209–260.
37. Ferrandiz C., Pujol R.M., Garcia-Patos V. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain // J. Amer. Acad. Dermatol.— 2002.— Vol. 46, N 6.— P. 867–873.
38. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality— a simple practical measure for routine clinical use // Clin. Exp. Dermatol.— 1994.— Vol. 19.— P. 210–216.
39. Hiroshi K., Kyoishi K., Tomoko K. T-cell networks for regulation of the mucosal immune system // Ann. Sclavo.— 1986.— Vol. 1, N 2.— P. 65–76.
40. Yamagata T., Kinoshita K., Nozaki Y. Effects of pravastatin in murine collagen-induced arthritis // Rheumatol. Int.— 2007.— Vol. 27.— P. 631–639.
41. Youn J.I., Park B.S., Kim S.D. Characterization of early and late onset psoriasis in the Korean population // J. Dermatol.— 1999.— Vol. 26, N 10.— P. 647–652.
42. Kupper T.S. Immunologic targets in psoriasis // New Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 1987–1990.
43. Leibold M., Tying S.K., Hamilton T.K. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab for plaque psoriasis // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 2004–2013.
44. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 2014–2022.
45. Quagliano P., Bergallo M., Pjnti R. Th1, Th2, Th17 and regulatory T-cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response // Dermatology.— 2011.— Vol. 223, N 1.— P. 57–67.
46. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site // Nat. Med.— 2001.— Vol. 7.— P. 687–692.
47. Zachariae R., Oster H., Bjerring P., Kragbaek K. Effects of psychologic intervention on psoriasis; a preliminary report // J. Am. Acad. Dermatol.— 1996.— Vol. 34, N 6.— P. 1008–1015.

А.У. Бурхонов

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

## Особливості імунного статусу та лікування хворих на псоріаз похилого і старечого віку

Перебіг псоріазу в осіб похилого і старечого віку має свої клінічні особливості, багато в чому зумовлені імунологічними змінами, що потрібно враховувати під час розроблення методів коригувальної терапії.

**Мета роботи** — розробити на підставі вивчення імунного статусу метод лікування хворих на псоріаз похилого і старечого віку з використанням аторвастатину.

**Матеріали та методи.** У хворих на псоріаз похилого і старечого віку вивчено імунологічні показники, зокрема і цитокіновий статус. Для корекції імунного статусу використано засіб групи аторвастатину.

**Результати та обговорення.** У хворих на псоріаз похилого та старечого віку виділено певні клінічні особливості перебігу шкірно-патологічного процесу у вигляді суб'єктивних відчуттів, появи ексудативного компонента і схильності до розвитку тяжких форм дерматозу. Використання препарату групи аторвастатину дає змогу поліпшити перебіг псоріатичного процесу, пов'язаний з нормалізацією імунного статусу, зокрема достовірним зниженням ФНП- $\alpha$ . Використання аторвастатину достовірно знижує атерогенні фактори (загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності та ін.) у хворих на псоріаз похилого та старечого віку.

**Висновки.** Застосування у хворих на псоріаз похилого та старечого віку препарату групи аторвастатину дає змогу в 1,5–2 рази збільшити терміни клінічної ремісії одночасно з профілактикою серцево-судинних захворювань, властивих для цього віку.

**Ключові слова:** псоріаз, вікові аспекти, клініка, імунологія, лікування.

A.U. Burkhonov

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

## Peculiarities of immune status and treatment of patients with psoriasis of old and senile age

Psoriasis development in the patients of the old and senile age has specific clinical peculiarities mainly related to their immunological changes that should be taken into account during development of methods of correcting therapy of this category of patients.

**Objectives** — to develop a method of treatment for the patients with psoriasis of the old and senile age on the basis of studying of immune status.

**Materials and methods.** Immunological findings including cytokine status were studied in patients with psoriasis of old and senile age. The agent of atorvastatin group for correction of the immune status was used.

**Results and discussion.** Some clinical features of the development of skin pathological process, such as presence of the subjective sensations, appearance of the exudative component and tendency to the development of severe forms of dermatosis, were identified in patients with psoriasis of the old and senile age. The use of the preparation of atorvastatin group allows improvement of the development of psoriatic process connected with normalization of immune status, particularly, with reliable reduction of TNF- $\alpha$ . The use of atorvastatins provides reliable reduction of the atherogenic factors (total cholesterol, low density lipoproteins and others) in patients with psoriasis of the old and senile age.

**Conclusions.** The use of preparation of atorvastatin group in patients with psoriasis of the old and senile age allows 1.5–2 times increase of the period of clinical remission along with prevention of cardio-vascular diseases related to this age.

**Key words:** psoriasis, age factors, clinical manifestations, immunology, treatment.

### Дані про автора:

**Бурхонов Акмал Усманович,**  
Республіка Узбекистан, 100109, м. Ташкент, Алмазарський район, вул. Фаробі, 3  
Тел. +99 890-188-64-49

Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Необхідність спеціального догляду за шкірою пацієнтів із симптомокомплексом чутливої шкіри обличчя

Гіперчутливість шкіри не є постійним станом шкіри і не визначає її тип. Ця проблема може виникнути при будь-якому типі шкіри як у здорових людей, так і в пацієнтів з обтяженим дерматологічним анамнезом.

Серед провокаційних факторів виділяють екзогенні, харчові подразники, деякі лікарські засоби. Механізм їхньої дії пов'язаний з надмірним виділенням VEGF-фактора росту ендотелію судин – цитокіну. Крім того, підвищена продукція простагландину E<sub>2</sub>, лейкотрієну V<sub>4</sub> та інших медіаторів характерна для деяких дерматозів, що супроводжуються гіперчутливістю шкіри. Підвищена чутливість різних структур шкіри до надлишку нейротрансмітерів розвивається при акне, розацеа та інших дерматозах. При надмірній чутливості шкіри спостерігається порушення бар'єрних властивостей шкіри, яка реагує на речовини як високої, так і низької проникності, що важливо враховувати під час призначення засобів для зовнішнього лікування.

Основні принципи призначення препаратів для щоденного догляду за шкірою із симптомокомплексом гіперчутливості спрямовані на зниження реактивності судин, зняття запалення, відновлення епідермального бар'єра та підвищення захисних властивостей шкіри.

Нашу увагу привернула лінія препаратів «Стоп купероз» (ТОВ «НВО «ФітоБіоТехнології», Україна), створена для лікування симптомокомплексу подразненої шкіри на базі швейцарського комплексу REGU-CEA. Під спостереженням перебувала група жінок віком від 23 до 50 років, яким було рекомендовано застосовувати всю серію препаратів за визначеною схемою. Після застосування засобів протягом 1,5 місяця виявлено зменшення почервоніння запального характеру та покращення естетичного вигляду шкіри.

### Ключові слова

Розацеа, пероральний дерматит, себореїчний дерматит, чутлива шкіра.

На сьогодні однією з численних проблем пацієнтів дерматологічного і косметологічного профілів є симптомокомплекс так званої чутливої (або подразненої) шкіри обличчя.

Уперше термін «синдром чутливої шкіри» запропонували і використали в 1977 році відомі дослідники P. Frosch та A. Kligman.

Останніми роками все більше пацієнтів зазначають, що їхня шкіра чутлива. Так, за даними досліджень, проведених у Франції, 6 із 10 жінок оцінюють свою шкіру як чутливу, а близько 40 % населення США (за даними Американської академії дерматології) та 50 % населення Європи вказують на стан підвищеної чутливості шкіри.

Гіперчутливість шкіри, на думку більшості дослідників, не є постійним станом шкіри і не визначає її тип. Ця проблема може виникнути

при будь-якому типі шкіри як у здорових людей, так і в пацієнтів з обтяженим дерматологічним анамнезом.

Однак остаточну думку щодо класифікації підвищеної чутливості ще не сформовано, немає чіткого визначення самого поняття.

Під підвищеною чутливістю більшість фахівців розуміють неадекватну реакцію шкіри на зовнішні або внутрішні стимули, що проявляється суб'єктивними і об'єктивними симптомами, які відображають розвиток запалення.

Таким чином, підвищена чутливість є гіперергічною реакцією на звичайні стимули, що не розглядають як подразники (тригери).

Як екзогенні фактори найчастіше розглядають холодне та гаряче повітря, ультрафіолетове опромінення, несприятливі кліматичні умови, різні механічні фактори, необґрунтовані косметологіч-

ні процедури (зловживання скрабами, пілінгами), харчові фактори, тепловий вплив, травматизацію шкіри, інфекційні агенти, які обтяжують перебіг основного захворювання [2, 8, 10]. Крім того, в ролі подразників при чутливій шкірі можуть виступати деякі хімічні речовини, що входять до складу зовнішніх засобів: диметилсульфоксид, бензоїлпероксид, саліцилова кислота, амілдиметиламінобензойна кислота, метоксицинамат, ретинол, лаурилсульфат натрію та інші.

Найбільш значущими харчовими подразниками для пацієнтів з гіперчутливою шкірою є продукти, що містять кофеїн та гістамінлібератори — кава, шоколад, прянощі, копченості, цитрусові, а також алкогольні напої, головним чином червоне вино. Механізм їхньої дії пов'язаний з подразненням слизової оболонки травного каналу, що зумовлює надмірне виділення з ентероендокринних клітин кишечника катехоламінів (норадреналіну, адреналіну, дофаміну), гастрину та вазоактивних пептидів, найважливіший з яких VEGF-фактор росту ендотелію судин — цитокін, що спричинює розширення судин і формування нових клітин. Такий результат має і зловживання гарячими напоями та їжею, що призводить до почервоніння та відчуття припливу до шкіри обличчя.

Дуже часто подібна клінічна картина спостерігається також при системному прийомі деяких лікарських засобів, для яких характерні судинні реакції. Це препарати нікотинової кислоти, пентоксифілін, нітрогліцерин, препарати простагландинів, розчини, що містять етанол.

Відомо, що VEGF взаємодіє з рецепторами на поверхні ендотеліоцитів кровоносних судин, унаслідок чого утворюються нові судини. Фактор росту ендотелію судин збільшує судинну проникність у 50 тисяч разів сильніше, ніж гістамін (у рівних молярних концентраціях). Крім того, VEGF має стимулюючу дію на синтез ферментів — колагеназ, або матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases, MMPs), здатних руйнувати волокнисті структури дерми, в результаті чого звільняється місце для росту новоутворених судин. Нормою є дія VEGF при таких станах, як ембріогенез, менструальний цикл, загоєння ран, а також при деяких захворюваннях (розацеа, природжена геморагічна телеангіектазія, деякі судинні пухлини).

Крім того, підвищена продукція простагландину E<sub>2</sub>, лейкотрієну B<sub>4</sub> та інших медіаторів характерна для деяких дерматозів, що супроводжуються гіперчутливістю шкіри.

Несприятливі кліматичні умови, зокрема холодний вітер, викликають рефлекторне звуження судин обличчя з подальшим тривалим розширен-

ням. Цей вплив реалізується через численні нервові закінчення — тільки Мейсснера, Руффіні, Фатера-Пачіні, які розташовуються в дермі та епідермісі та тісно контактують з капілярами.

Особливостями нейрорецепторного апарату шкіри є аферентні та еферентні нервові волокна, а також інкапсульовані нервові закінчення. Аферентні волокна, відповідальні за сприйняття імпульсів ззовні, пов'язані з інкапсульованими нервовими закінченнями (пластинчасті тільки Фатера-Пачіні, кінцеві колби Краузе, тільки Руффіні, Мейсснера, Догеля), що розташовуються в дермі та які є механорецепторами. Аферентні волокна також пов'язані з вільними закінченнями (ноцицепторами і терморецепторами) в епідермісі та дермі.

Тепловий вплив призводить до тривалого розширення капілярів, та, як наслідок, вираженої гіперемії обличчя.

Еритема є результатом розширення і посилення проникності дрібних кровоносних судин у сосочковому шарі дерми.

Нервовий імпульс передається за допомогою нейромедіаторів, що представлені у шкірі речовиною P та пептидом, синтез якого кодується геном кальцитоніну (CGRP). Відомо, що надмірний викид нейротрансмітерів викликає продукцію прозапальних цитокінів та посилення запальної реакції. Підвищена чутливість різних структур шкіри до надлишку нейротрансмітерів розвивається при акне, розацеа та інших дерматозах.

При надмірній чутливості шкіри спостерігається порушення бар'єрних властивостей шкіри, які, головним чином, забезпечує епідерміс. Особливу роль відіграє роговий шар, на поверхні якого встановлюється баланс між вмістом води в самому роговому шарі та навколишньому середовищі. Нормальну зволоженість рогового шару підтримують високоспеціалізовані та унікально організовані міжклітинні ліпіди (кераміди, холестерол, жирні кислоти, а також фосfolіпіди, глікосилкераміди, вільні сфінгоїдні основи, холестеролу сульфат). Вони формують основний бар'єр для води, перешкоджають її трансепідермальній втраті, відіграють роль особливої міжклітинної цементувальної речовини, що забезпечує міцність зчеплення постклітинних структур рогового шару та цілісність шкіри. Описано шість основних класів так званих не пов'язаних з корнеоцитами вільних керамідів та два основних класи керамідів, ковалентно пов'язані з поверхнею корнеоцитів (класи А і В) [1, 2, 4].

Склад керамідів у роговому шарі шкіри не є сталою ознакою і залежить від раси, супутніх соматичних захворювань, віку, навколишнього середовища та інших чинників. Кераміди не

Таблиця. Захворювання, для яких характерне виникнення синдрому гіперчутливої шкіри

Захворювання шкіри обличчя	Захворювання шкіри	Захворювання внутрішніх органів
Демодекоз Розацеа Стан після агресивних косметологічних процедур Пероральний дерматит Алергійний дерматит	Себорейний дерматит Фотодерматози Ксероз Екзема Атопічний дерматит	Ендокринопатії Захворювання травного каналу Захворювання печінки Карциноїдний синдром

тільки утримують воду в шкірі, а й регулюють темп десквамації, а також впливають на диференціювання кератиноцитів. Формування на поверхні шкіри водно-ліпідної мантії також є одним з механізмів, що забезпечують її бар'єрні властивості. До складу водно-ліпідної мантії входять шкірне сало, секрет потових залоз, а також ліпіди (кераміди) рогового шару [3].

Бар'єрні властивості шкіри порушуються через зменшення кількості ліпідів між роговими лусочками в роговому шарі, що є однією з причин підвищеної її чутливості. Це можливо внаслідок постійного використання агресивних детергентів та при деяких дерматозах (розацеа, екзема, атопічний дерматит). Так, при екземі виявлено зниження біосинтезу всіх епідермальних ліпідів і вільних керамідів 3, 6 та С1-лінолеату, а при атопічному дерматиті зареєстровано зменшення вільних керамідів 1, пов'язаних з лінолевою кислотою [4, 5]. Порушення ліпідної структури рогового шару і трансепідермальна втрата води призводять до посилення проникності шкіри, зокрема й для тригерних факторів. Не випадково в осіб з генетично зумовленою чутливістю шкіри виявлено тонший роговий шар та доведено його підвищену проникність для різних речовин.

Чутлива шкіра реагує на речовини як високої, так і низької проникності, що важливо враховувати під час призначення засобів зовнішнього лікування.

Найбільш характерними симптомами цього стану шкіри є еритематозні, еритемосквамозні, іноді папульозні висипи. Суб'єктивно такі пацієнти мають скарги на печію, почервоніння, лущення шкіри, а також непереносимість водних процедур і несприятливої погоди та кліматичних умов.

На сучасному етапі всі захворювання, для яких характерне виникнення синдрому гіперчутливої шкіри, можна розподілити на три групи (таблиця).

Своєчасне і правильне трактування цього симптомокомплексу з адекватним встановленням основного діагнозу надзвичайно важливі для вибору подальшої тактики ведення таких пацієнтів.

Основні принципи призначення препаратів для щоденного догляду за шкірою із симптомо-

комплексом гіперчутливості спрямовані на зниження реактивності судин, зняття запалення, відновлення епідермального бар'єра та підвищення захисних властивостей шкіри.

Важливо пам'ятати про підвищену проникність чутливої шкіри та враховувати це під час призначення засобів зовнішньої терапії.

Основною метою призначення таких засобів є зменшення порогу чутливості, що досягається завдяки відновленню ліпідів рогового шару, активному зволоженню, зменшенню виявів запальної реакції.

### Матеріали та методи

Нашу увагу привернула лінія препаратів «Стоп купероз» (ТОВ «НВО «ФітоБіоТехнології», Україна), створена для лікування симптомокомплексу подразненої шкіри.

Під спостереженням перебувала група жінок віком від 23 до 50 років, які оцінювали свою шкіру як чутливу. Пацієнтам було рекомендовано застосовувати всю серію препаратів, яка складається з чотирьох засобів.

#### *Схема догляду за гіперчутливою шкірою:*

1. Щоденне очищення шкіри нейтральним гелем «Стоп купероз» 2 рази на добу (вранці та ввечері). Невелику кількість засобу наносять на шкіру, розподіляють масажними рухами та змивають. Умиватися краще кип'яченою або мінеральною водою кімнатної температури.
2. Протирання шкіри ватним диском, змоченим ніжним тоніком зі зміцнювальним ефектом у напрямку масажних ліній.
3. Нанесення крему щоденного «Стоп купероз spf 15» (у денний час) легкими рухами в напрямку масажних ліній. Робити макіяж рекомендується не менше ніж через 10 хв після нанесення крему. В зимовий час засіб потрібно наносити не пізніше ніж за 15 хв до виходу на вулицю.
4. Нанесення інтенсивного крему «SOS» у вечірній час курсом не менше ніж 10 днів з лікувальною та профілактичною метою або після впливу несприятливих природних (мороз, вітер, УФ-промені) та агресивних факторів (інвазивні косметологічні процедури, хімічні пілінги) в міру потреби.

Крім цього, пацієнтам було рекомендовано не перебувати під дією прямих сонячних променів з 11.00 до 17.00 у літній час та без адекватного фотозахисту, не зловживати відвідуванням сауни, засмагою, косметологічними процедурами, що передбачають розпарювання, посилення кровотоку, застосування кислот. Також пацієнтам пропонували уникати вживання дуже гарячих напоїв, страв, гострих приправ, копченостей, алкоголю.

Активним компонентом серії «Стоп купероз» є інноваційний швейцарський комплекс REGU-SEA, до якого входять:

- відпрацьований зерновий віск — природний інгібітор гістаміну, зменшує свербіж, сприяє зникненню подразнення;
- пальмітоїл трипептид — стимулює синтез колагену, відновлює матрикс шкіри, зменшує активність металопротеїназ, зменшує вияви запального процесу;
- ліолева кислота — відновлює захисні властивості епідермісу, має антиоксидантну дію;
- метронідазол — має виражену протизапальну дію;
- вітамін РР — поліпшує мікроциркуляцію тканин у верхніх шарах дерми;
- екстракти червоних водоростей — сприяють підвищенню вологозберігаючих властивостей епідермісу;

- екстракт каштана кінського — містить ескулін, який має судинозміцнювальні властивості, стимулює кровообіг;
- екстракт зеленого чаю — сповільнює старіння, має антиоксидантні властивості.

### Результати та обговорення

Після застосування комплексу препаратів серії «Стоп купероз» як засобів догляду за чутливою шкірою протягом 1,5 міс виявлено зменшення почервоніння запального характеру та покращення естетичного вигляду шкіри.

Усі пацієнти вказували на добру переносимість препаратів і зручність нанесення.

### Висновки

Застосування серії препаратів «Стоп купероз» є патогенетично обґрунтованим, безпечним та доступним, зручним у використанні і може бути рекомендованим для щоденного догляду за шкірою пацієнтів із симптомокомплексом гіперчутливої шкіри, хворим на хронічні дерматози обличчя, які супроводжуються підвищенням чутливості шкіри. Відповідна терапія прискорює еволюцію клінічних виявів хвороби та скорочує терміни лікування, що, своєю чергою, сприяє покращенню медико-соціальних показників життя хворих.

### Список літератури

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Амелина П.О. Симптомокомплекс чувствительной кожи с позиции дерматолога // Тез. научных работ 1-го Российского конгресса дерматовенерологов.— СПб, 2003.— С. 163.
2. Соколовский Е.В., Аравийская Е.Р., Монахов К.Н. и др. Дерматовенерология: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Под ред. Е.В. Соколовского.— М.: Академия, 2005.— 528 с.
3. Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. Липидный барьер кожи и косметические средства, изд. 3-е, доп.— М.: КЛАВЕЛЬ, 2005.— 400 с.
4. Slodownik D., Williams J., Lee A. et al. Controversies regarding the sensitive skin syndrome // Exp. Rev. of Dermatol.— 2007.— Vol. 2, N 5.— P. 579–584.
5. Frosch P.J., Kligman A.M. A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances // J. Cosmet. Sci.— 1977.— Vol. 28.— P. 197–201.
6. Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology.— Martin Dunitz Ltd, 1998.— P. 99–167.
7. Misery L., Sibaud V., Ambronati M. et al. Sensitive scalp: does this condition exist? An epidemiological study // Contact Dermatitis.— 2008.— Vol. 58, N 4.— P. 234–238.
8. Rougier A., Schaefer H. Protection of the skin against ultraviolet radiations.— John Libbey Eurotext, 1998.— 211 p.
9. Saint-Martory C., Rougieras-Contios A.M., Sibaud V. et al. Sensitive skin is not limited to the face // Br. J. Dermatol.— 2007.— Vol. 158, N 1.— P. 130–133.
10. Wilkinson J.D. The skin as a chemical barrier. In: The Physical Nature of the Skin. Marks R.M., Barton S.P., Edwards C. (eds).— MPT Press, 1988.— P. 73–78.
11. Marrakchi S., Maibach H.I. Sodium lauryl sulfate-induced irritation in the human face: regional and age-relative differences // Skin. Pharmac. Physiol.— 2006.— Vol. 19.— P. 177–180.
12. Reilly D.M. et al. Inflammatory mediators in normal, sensitive and diseased skin types // Acta Dermatol. Venerol.— 2000.— Vol. 80.— P. 171–174.

Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шутика МЗ Украины, Киев*

## Необходимость специального ухода за кожей пациентов с симптомокомплексом чувствительной кожи лица

Гиперчувствительность кожи не является постоянным состоянием кожи и не определяет ее тип. Эта проблема может возникнуть при любом типе кожи как у здоровых людей, так и у пациентов с отягощенным дерматологическим анамнезом.

Среди провоцирующих факторов выделяют экзогенные, пищевые раздражители, некоторые лекарственные средства. Механизм их действия связан с избыточным выделением VEGF-фактора роста эндотелия сосудов — цитокина. Кроме

того, підвищена продукція простагландину E2, лейкотриєну B4 і других медіаторів характерна для деяких дерматозів, супроводжуваних гіперчутливістю шкіри. Підвищена чутливість різних структур шкіри до надлишку нейротрансмітерів розвивається при акне, розацеа і других дерматозах. При надмірній чутливості шкіри спостерігається порушення бар'єрних властивостей шкіри, яка реагує на речовини з високою, так і низькою проникністю, що важливо враховувати при призначенні засобів для зовнішнього лікування.

Основні принципи призначення препаратів для щоденного догляду за шкірою з комплексом симптомів гіперчутливості спрямовані на зниження реактивності судин, зняття запалення, відновлення епідермального бар'єра і підвищення захисних властивостей шкіри.

Наше увагу привлекла лінійка препаратів «Стоп купероз» (ООО «НПО «ФітоБіоТехнології», Україна), створена на базі швейцарського комплексу REGU-CEA для лікування комплексних симптомів подразненої шкіри. Під спостереженням перебувала група жінок у віці від 23 до 50 років, їм було рекомендовано застосовувати всю серію препаратів за певною схемою. Після застосування засобів протягом 1,5 місяців виявлено зменшення почервоніння запального характеру і покращення зовнішнього вигляду шкіри.

L.D. Kaluzhna, K.O. Bardova

*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv*

## Necessity of special care for patients with symptom complex of sensitive face skin

Hypersensitivity skin is not a permanent condition of the skin and does not determine its type. This problem may occur with any type of skin at healthy people and patients with dermatological history.

Among the precipitating factors are exogenous, food stimuli, some medicines. Their mechanism of action is associated with excessive release of VEGF-vascular endothelial growth factor – cytokine. In addition, the increased production of prostaglandin E2, leukotriene B4 and other mediators is characteristic of some dermatoses which are accompanied by hypersensitivity of the skin. Hypersensitivity of different skin structures to excess of neurotransmitters develops at acne, rosacea and other dermatoses. In case of excessive sensitivity of skin there is a violation of barrier properties of the skin which responds to substances of both high and low permeability, which is an important consideration in prescription of agents for external treatment.

Basic principles of prescribing preparations for daily skin care with symptom complex of hypersensitivity are aimed at reducing vascular reactivity, eliminating inflammation, restoring epidermal barrier and increasing the protective properties of the skin.

Our attention was drawn by a line of drugs «Стоп купероз» (Ltd. Research and manufacturing association «ФітоБіоТехнології», Ukraine) created on the basis of the Swiss complex REGU-CEA for the treatment of symptom complex of irritated skin. The study included a group of women aged 23 to 50 years, who had been recommended to use the whole lot of drugs in a specific pattern. A decrease of inflammatory redness and improvement of the aesthetic appearance of the skin were fixed after taking the drugs for 1.5 months.

**Key words:** rosacea, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis, sensitive skin. □

### Дані про авторів:

**Калюжна Лідія Денисівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, заслужений діяч науки і техніки

04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52, тел./факс (044) 249-46-56. E-mail: derma-nmapo@ukr.net

**Бардова Катерина Олексіївна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

Д.С. Поліщук<sup>1</sup>, С.Й. Поліщук<sup>2</sup>, В.С. Комарніцька<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Хмельницький обласний шкірно-венерологічний диспансер

<sup>2</sup>ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.», Хмельницький

## Клінічні випадки локалізованих форм туберкульозу шкіри

З урахуванням зростання поширеності туберкульозу серед населення, з метою запобігання діагностичним помилкам, пов'язаним з рідкісністю виявлення у хворих на туберкульоз шкіри туберкульозного вовчача та коліквативного туберкульозу, наведено клінічні випадки цих захворювань з практичної діяльності лікарів-дерматовенерологів.

### Ключові слова

Мікобактерії туберкульозу, туберкульозний вовчак, коліквативний туберкульоз шкіри.

Актуальність проблеми туберкульозу (ТБ) як хронічного захворювання має хвилеподібний характер. Сьогодні світ переживає черговий наступ цієї хвороби. Згідно з даними статистики, щороку в усьому світі від ТБ помирають 2 млн людей. В Україні ситуація щодо поширення ТБ погіршується з 1990 року, а в 1995 році зареєстрована прогресивна епідемія захворювання. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у період 2000–2020 років буде інфіковано майже 1 млрд людей, 200 млн захворіє та 35 млн помре від ТБ, якщо контроль за епідемією не посилять [2, 3, 9].

Туберкульоз – інфекційне захворювання, що спричинюється мікобактеріями туберкульозу *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) і характеризується специфічним туберкульозним запаленням – утворенням специфічних гранулом у різних органах та тканинах в поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, стадії, локалізації та поширеності патологічного процесу [1, 3]. Туберкульоз уражує всі органи та системи організму, тому хворий на ТБ може бути пацієнтом лікаря будь-якої спеціальності.

Розрізняють латентну туберкульозну інфекцію (інфікування МБТ) та захворювання на ТБ. У 5–15 % інфікованих у період від 7–8 тижнів і протягом усього життя ТБ може розвинутися, в інших інфікованих туберкульозна інфекція залишається у латентній формі.

За словами молекулярного генетика Е. Шурра, МБТ інфікований кожний третій житель планети, однак лише 50 % носіїв можуть захворіти на ТБ, у інших хвороба перебуває у «сплячому» стані. Учений встановив, що алелі гена *NRAMP1* контролюють швидкість розвитку ТБ, а також виникнення цієї хвороби взагалі. Е. Шурр у своїх публікаціях зазначає, що він уперше бачить, коли ген може керувати часом, який минає від моменту зараження до початку хвороби [9].

Джерелом або резервуаром туберкульозної інфекції може бути хвора людина, понад 55 видів сільськогосподарських тварин, птахів, риб, а також заражені МБТ продукти тваринного і рослинного походження, ґрунт, органічні та неорганічні речовини, в яких живуть, розмножуються чи зберігаються збудники. Кожен бактеріовиділювач протягом року заражає 15–20 людей [5].

МБТ можуть потрапляти в організм різними шляхами – аерогенним, ентєральним, через пошкоджену шкіру, слизові оболонки. Залежно від місця інвазії МБТ вогнище запалення, або первинний афект, може утворюватися в легенях, мигдалинах, кишечнику та інших органах. У відповідь на первинний афект розвивається специфічний процес у регіонарних лімфатичних вузлах та формується первинний туберкульозний комплекс. Унаслідок первинного ураження може розвиватися також ТБ внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів, плеврит, вогнищевий ТБ.

Вторинне туберкульозне ураження може розвиватися ендемічним (реактивація персистуючих форм МБТ в організмі) та екзогенними шляхами (нове, повторне ураження МБТ) і характеризується різноманітністю клінічних форм захворювання легень та позалегенового ТБ [6, 7].

Патогенез ТБ шкіри складний і багато в чому незрозумілий. У розвитку ТБ шкіри важливу роль відіграють два чинники: імунітет та зміна реактивності усього організму і шкіри зокрема. Мікобактерії туберкульозу з місця їх локалізації в організмі проникають у шкіру частіше лімфогематогенно або контактно, рідше — під час екзогенного зараження [6, 7]. Відносну рідкість ураження шкіри можна пояснити несприятливими умовами для росту і розвитку МБТ. Тому вважається, що екзогенне зараження можливе лише в разі масового інфікування через пошкоджену шкіру.

У світі в структурі захворюваності на ТБ 95 % випадків припадає на ТБ легень, і лише в 5 % випадків процес має позалегенову локалізацію. В Україні у статистичних звітах всі випадки ТБ шкіри включають у графу «позалегеновий туберкульоз».

Медичні працівники загальної практики, зокрема і дерматологи, втратили пильність щодо ТБ. Кількість дерматологів, які мали великий досвід, накопичений у минулі роки, і бачили клінічні випадки ТБ, значно зменшилася. Молодим лікарям нечасто доводиться мати справу з різними клінічними формами ТБ шкіри [5].

Зі зростанням рівня захворюваності на ТБ та почастищенням випадків діагностичних помилок знову виникає необхідність акцентувати увагу на удосконаленні принципів ранньої діагностики ТБ шкіри. Клінічні ознаки ТБ шкіри діагностують як неспецифічні хронічні дерматози. Недостатньо повно проводиться клінічне та лабораторне обстеження хворих. Якщо лікар не діагностує ТБ, то він хибно і безуспішно лікуватиме хворого.

В усьому цивілізованому світі, а також і в Україні використовують три основних методи діагностики, що доповнюють один одного, — мікробіологічний, рентгенологічний та гістологічний.

На сьогодні у практику впроваджується новий метод — діаскінтест, ефективність якого становить 98—100 %. Над розробленням цього методу працюють вчені Національного інституту фтизіатрії і пульмології імені Ф.Г. Яновського у співпраці з російськими колегами.

Для визначення поширеності туберкульозної інфекції в економічно розвинених країнах впроваджено метод генотипування МБТ. Цьому

сприяло відкриття повторюваних поліморфних ділянок у ланцюжку нуклеотидів ДНК *M. tuberculosis* [4, 9, 11].

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.1996 № 26 «Про удосконалення туберкульозної служби», пунктом 1.6 (розділ VI) Інструкції про клінічну класифікацію і диспансерне групування контингентів з позалегеновими формами ТБ та їх застосування» визначено клінічні форми ТБ: (шифри МКХ-10), зокрема, А18.4 — ТБ шкіри та підшкірної клітковини. В наказі Міністерства охорони здоров'я України від 28.01.2005 № 45 «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги на туберкульоз» наведено класифікацію ТБ шкіри, підшкірної клітковини та слизових оболонок: первинний ТБ шкіри, первинна туберкульозна виразка, первинний туберкульозний комплекс; дисеміновані форми (гострий дисемінований міліарний ТБ шкіри, виразковий міліарний ТБ шкіри, слизових оболонок, ліхеноїдний ТБ шкіри, папуло-некротичний ТБ шкіри, дисемінований міліарний ТБ обличчя); локалізовані форми (люмпозний ТБ шкіри (вовчак); бородавчатий ТБ шкіри, коліквативний ТБ шкіри, пухлиноподібний ТБ шкіри, ущільнений ТБ шкіри (індуративна еритема Базена) [1, 6].

Розглянемо дві форми ТБ шкіри: туберкульозний вовчак (*lupus vulgaris*) та коліквативний туберкульоз шкіри (*tuberculosis cutis colliquativa*).

При туберкульозному вовчаку збудник проникає у шкіру, переважно лімфо- чи гематогенним шляхом з інших інфікованих тканин: легень, лімфатичних вузлів, кісток і суглобів. Перебіг хронічний рецидивуючий. Частіше спостерігається у жінок.

Клініка характеризується наявністю первинного елемента — люпоми, що являє собою спочатку жовтувато-червоні невеликі плоскі горбки, які повільно розростаються по периферії, зливаються з утворенням вогнищ різної форми та величини. Туберкульозний вовчак характеризується схильністю процесу до поширення на прилеглі ділянки здорової шкіри. На ділянках ураження, які регресували, формується рубцева атрофія шкіри або глибокі рубці (при виразкових ураженнях). Типовою для туберкульозного вовчака є поверхнева рубцева атрофія шкіри (шкіра збирається у складки та нагадує зім'ятий цигарковий папір). Характерною є поява нових люпом у рубцевій зоні. Люпоми частіше локалізуються в ділянці обличчя, в інших випадках — на щоках, вушних раковинах, рідше на верхніх та нижніх кінцівках. Діагностичне значення має зміна кольору на жовтувато-бурий при діаскопії (симптом «яблучного желе»). У разі натиснення

тупим зондом на центр люпоми він легко провалюється і поглиблення зберігається тривалий час («симптом Поспелова», «симптом зонда») [1, 10]. Туберкульозний вовчак під час діагностики насамперед диференціюють з третинними (горбиковими) сифілідами, горбиковою формою хромомікозу, туберкулоїдним типом лепри і хворобою Боровського, рідше — пухлиноподібною формою еритематозного вовчака.

Коліквативний ТБ шкіри (скрофулодерма), частка якого становить 10—16 % усіх форм ТБ шкіри, розвивається внаслідок гематогенної дисемінації МБТ з первинного вогнища. Реєструється переважно в ослаблених дітей та в підлітковому віці. Перебіг хронічний, схильний до мимовільного загоєння.

Мітотичний процес починається з формування в підшкірній клітковині, переважно в ділянках шиї, плечового поясу, з одного або кількох щільних малорухомих вузлів. Одночасно в запальний процес залучається шкіра, вона спаяна з вузлами та має рожево-синюшний відтінок. Згодом у центрі пом'якшених вузлів з'являється флукуація, і вузли розкриваються з виділенням кров'янисто-гнійних мас. Утворюється глибока, кругла виразка з червоно-синіми, в'ялими, піднятими краями та гнійно-некротичними масами на поверхні, дно виразки заповнюється рожевими грануляціями. Близько розташовані виразки з'єднуються фістульними ходами. Нерідко спостерігаються вогнища на різних стадіях розвитку: вузли; вузли, що розкрилися; виразки у стадії рубцювання. Після загоєння залишаються характерні нерівні, келоїдоподібні рубці. Коліквативний ТБ в першу чергу диференціюють з гумами при сифілісі, споротрихозними гумами, скрофулодермічними виразками та виразковою хронічною піодермією [1, 10].

Для ілюстрації помилок у діагностиці ТБ шкіри наводимо випадки наших спостережень. *Хвора Ж.*, жителька Хмельницького району Хмельницької області, 1928 року народження, звернулася зі скаргами на висипання на шкірі обличчя, лівої кисті, передпліччя та плеча (рис. 1—3). Хворіє протягом 15 років. Періодично зверталася до лікарів різних спеціальностей: дерматовенеролога, хірурга, онколога, які встановлювали різні діагнози. Результати лікування не мали успіху, патологічний процес на уражених ділянках шкіри не припинявся.

Під час огляду хворої на шкірі обличчя (скронева ділянка), верхній лівій кінцівці висипання у вигляді бурувато-червоних з жовтуватим відтінком горбиків (люпом), злитих у вогнища різної форми та величини. На поверхні вогнищ дрібні лусочки, після видалення яких

поверхня неерозована. У вогнищі на кисті лівої руки поодинокі виразкові утворення з кіркою на поверхні.

Спостерігалися поверхнева рубцева атрофія шкіри та люпоми в рубцевій зоні з пігментацією шкіри. Симптом «зонда» і феномен «яблучного желе» позитивні.

Діагностичний алгоритм включав дані анамнезу та аналіз попередньої терапії, результати клініко-лабораторних обстежень. Рентгенологічно в легенях — явища перенесеного бронхоаденіту. Реакція Манту — виразно позитивна. В біоптаті шкіри уражених ділянок — туберкулоїдний інфільтрат, що складався зі зкупчення епітеліоїдних клітин з різного ступеня вогнищ некробіозу, оточених валом лімфоїдних елементів. Серед епітеліоїдних клітин було кілька гігантських клітин типу Пирогова—Лангханса.

Хворій Ж. встановлено діагноз: туберкульозний вовчак.

*Хвора Б.*, жителька м. Хмельницького, 1930 року народження, звернулася зі скаргами на появу на шкірі шиї та завушних складок вузлів, які періодично розкриваються та з яких витікає гній. Хворіє протягом 5 років, зверталася в лікувальні заклади міста до хірургів та онкологів, які проводили хірургічні втручання, розкривали вузли та призначали лікування. Однак шкірний процес продовжував прогресувати. З'являлися нові вузли та втягнені рубці на місцях старих.

Під час огляду клінічна картина хворої відповідала клініці коліквативного ТБ (рис. 4, 5).

Для діагностичного алгоритму використано дані анамнезу та аналіз попередньої терапії, результати огляду загального покриву, шиї та завушних складок, дані клініко-лабораторних обстежень, реакція Манту — виразно позитивна, рентгеноскопія легень — у межах норми.

За результатами гістологічного дослідження у центрі вогнища ураження виявлено неспецифічні зміни у вигляді абсцесу та виразкувань. У дермі та по периферії вогнища спостерігалися туберкулоїдні структури з вираженим некрозом та значною запальною інфільтрацією.

Хворій Б. встановлено діагноз: коліквативний ТБ шкіри.

Законом України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» передбачено лікування хворих на ТБ у спеціалізованих протитуберкульозних закладах. Обстежених хворих було направлено до обласного та міського протитуберкульозних закладів. Діагноз ТБ шкіри підтверджено у двох випадках, пацієнтам призначено комбіновану специфічну терапію відповідно до стандартів лікування.



Рис. 1. Хвора Ж., туберкульозний вовчак (уражена ділянка шкіри скроні)



Рис. 2. Хвора Ж., туберкульозний вовчак з ураженням шкіри лівої кисті



Рис. 3. Хвора Ж., туберкульозний вовчак з ураженням шкіри передпліччя

### Висновки

Незаперечний клінічний інтерес наведених випадків у тому, що, незважаючи на багаторазові консультації у різних медичних закладах обласного рівня за багато місяців та років, туберкульозний вовчак та коліквативний ТБ шкіри не було розпізнано. Труднощі у встановленні діагнозу зумовлені низькою пильністю лікарів різних спеціальностей щодо ТБ шкіри, а також тим, що випадки захворювання на ТБ шкіри зустрічаються дуже рідко.



Рис. 4. Хвора Б., коліквативний туберкульоз



Рис. 5. Хвора Б., коліквативний туберкульоз (вигляд збоку)

## Список літератури

1. Айзятупов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии.— Донецк: Каштан, 2010.— 559 с.
2. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.—2012.— № 2 (09).— С. 7— 13.
3. Бойчук Т.М., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В., Сем'янів І.О. Медико-соціальні проблеми. Досягнення та перспективи розвитку фізіатрії на сучасному етапі // Укр. терап. журн.— 2013.— № 2.— С. 109—115.
4. Бородулина Е.А., Псятин В.Ф., Королев В.В. та ін. Туберкулінодіагностика по пробі Манту с использованием методики «Прик-тест» и особенности вегетативного баланса у детей при их проведении // Туберкулез и болезни легких.— 2012.— № 1.— С. 39—41.
5. Довжанский С.И. Туберкулез кожи: возрождение проблемы // Вестн. дематол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 60—61.
6. Рижко П.П., Владика А.С., Воронцов В.М., Коляденко К.В. Интенсивна терапія при деяких формах туберкульозу шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 90— 93.
7. Ткач В.Є., Мотуляк А.П., Генік Л.І. та ін. Забута хвороба шкіри (про 2 випадки туберкульозу шкіри) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 77— 80.
8. Глиш М.М., Глузмин М.И., Карташевская М.И., Сычева Н.Л. Миллиарная диссеминированная волчанка лица как редкий случай проявления туберкулёза кожи: клиническое наблюдение // Вестн. дерматол. и венерол.— 2012.— № 2.— С. 45—47.
9. Тодоріко Л.Д. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2013.— № 4.— С. 7—11.
10. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. Руководство.— М.: Медицина, 1986.— 304 с.
11. Чужов А.Л., Ариэль Б.М., Беллендир Э.Н., Белкова О.В. Диагностика EX JUVANTIBUS при подозрении на туберкулез кожи // Проблемы туберкулеза и болезней легких.— 2008.— № 12.— С.15—18.

Д.С. Полищук<sup>1</sup>, С.И. Полищук<sup>2</sup>, В.С. Комарницкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Хмельницький обласний кожно-венерологічний диспансер

<sup>2</sup>ЧП «Дерматовенерологічний кабінет доктора Полищука С.И.», Хмельницький

## Клинические случаи локализованных форм туберкулеза кожи

Учитывая рост распространенности туберкулеза среди населения, с целью предотвращения диагностических ошибок, связанных с редкой встречаемостью у больных на туберкулез кожи туберкулезной волчанки и колликувативного туберкулеза, приведены случаи этих заболеваний из практики врачей-дерматовенерологов.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, туберкулезная волчанка, колликувативный туберкулез кожи.

D.S. Polishchuk<sup>1</sup>, S.Y. Polishchuk<sup>2</sup>, V.S. Komarnitska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khmelnitsky Dermatovenerologic Regional Dispensary

<sup>2</sup>PE «Doctor S.Y. Polishchuk's Dermatovenerologic office», Khmelnytsky

## Clinical cases of localized forms of tuberculosis cutis

Considering the increasing prevalence of tuberculosis among the population and with the aim of preventing diagnostic errors associated with the rare occurrence of lupus and tuberculosis cutis colliquativa in patients with tuberculosis cutis, cases of these diseases in the practice of dermatovenerologists are described.

**Key words:** mycobacteria of tuberculosis, lupus vulgaris, tuberculosis cutis colliquativa.

### Дані про авторів:

**Полищук Дмитро Степанович**, лікар-дерматовенеролог Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру 29009, м. Хмельницький, вул. Івана Франка, 13. E-mail: polischuk.ukraine@gmail.com

**Полищук Степан Йосипович**, гол. лікар-дерматовенеролог ЧП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Полищука С.І.»

**Комарницька Віра Степанівна**, лікар дерматовенеролог-косметолог ЧП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Полищука С.І.»

А.Н. Провизион<sup>1</sup>, Т.В. Мироненко<sup>2</sup>, Л.Н. Провизион<sup>2</sup>, С.В. Шведюк<sup>1</sup>, И.Е. Шедания<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Луганская городская поликлиника № 10

<sup>2</sup>ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

## Семейный случай развития врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока в нескольких поколениях

Сделана попытка проследить в пределах одной семьи заболеваемость врожденной ихтиозиформной эритродермией Брока, проявляющейся с поражением сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, а также опорно-двигательного аппарата.

### Ключевые слова

Ихтиоз, врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, генодерматоз, факоматоз.

Генодерматозы являются наследственными заболеваниями кожи, включающими порядка сотни нозологических форм, проявляющихся нарушением ороговения и пигментации, дистрофическими изменениями кожи и ее придатков, невоидными и опухолевыми процессами. Эта проблема требует детального изучения и решения вопроса о реабилитации больных. Дерматозы данной группы довольно часто сочетаются с заболеваниями нервной, эндокринной систем (факоматозы). Одним из таких заболеваний является ихтиоз — наследственное заболевание кожи, характеризующееся диффузным нарушением ороговения по типу гиперкератоза с образованием на коже чешуек, напоминающих рыбы. Частота встречаемости патологии составляет 1 : 300 000 [2, 10, 11].

Несмотря на то, что врожденный ихтиоз является относительно редким заболеванием как в педиатрической, так и дерматологической практике, их актуальность высока и обусловлена тяжелым клиническим течением, нередко приводящим к инвалидизации пациентов, сложностью распознавания и дифференциальной диагностики, резистентностью к проводимой терапии, необходимостью постоянного медицинского контроля [2, 9]. Следовательно, накопленные знания по данной нозологии позволят своевременно установить клинический диагноз и назначить лечение, которое сможет не только спасти

жизнь пациентов, но и улучшить ее качественную составляющую.

Выделяют следующие формы ихтиоза: вульгарную (аутосомно-доминантный тип наследования), X-сцепленную рецессивную (самостоятельная форма), ихтиоз плода, врожденную ихтиозиформную эритродермию (ламеллярный и эпидермолитический ихтиоз), одностороннюю, линиарную огибающую, иглистую. Также ихтиоз может дополнять в качестве одного из симптомов такие наследственные синдромы, как Неттертона, Рефсума, Руда, Шегрена—Ларссона, Гоше 2-го типа и другие [8]. Эти наследственные синдромы клинически проявляются не только ихтиозом, но и поражением других внутренних органов и систем, в частности нервной системы.

Так, известный синдром Шегрена—Ларссона сопровождается ихтиозом и неврологическими нарушениями — спастическими параличами, олигофренией, дегенеративным ретинитом, амблиопией. Синдром Рефсума характеризуется сочетанием ихтиоза с гипертрофической полинейропатией, мозжечковой атаксией, глухотой, атипичным пигментным ретинитом, а также изменениями ЭКГ. Более полиморфная клиническая картина представлена при синдроме Гоше 2-го типа. Наряду с ихтиозом у пациентов отмечается выраженная неврологическая симптоматика в виде глазодвигательных расстройств

(страбизм), спастических параличей с контрактурой суставов.

Первые признаки обычного ихтиоза в виде сухости и шелушения проявляются на третьем месяце жизни или несколько позже (в возрасте 2–3 лет). Развиваются постепенно, достигая максимума к периоду полового созревания. Помимо специфических кожных изменений, у таких пациентов отмечаются функциональная недостаточность эндокринной системы (щитовидной, половых желез), снижение активности В- и Т-клеточного иммунитета, склонность к аллергическим заболеваниям, низкая сопротивляемость к пиококковым и вирусным инфекциям [5].

При всех формах ихтиоза страдают процессы терминальной клеточной дифференцировки и ороговения эпидермиса, что обусловлено мутациями либо нарушением экспрессии генов, кодирующих различные типы кератина [2], а также другие маркеры дифференцировки — структурные протеины клеточной оболочки (лорикрин, инволюкрин), промежуточный филаментассоциированный протеин — профилаггрин, ферменты, участвующие в кератинизации, — трансглутаминаза. Возможно вовлечение разноименных генов, что объясняет широту спектра клинических проявлений заболевания [1, 2, 4, 6, 7, 9, 10].

Клиническая картина вульгарного ихтиоза характеризуется диффузным поражением всего покрова с наибольшим вовлечением в процесс кожи разгибательных поверхностей конечностей (коленные и локтевые суставы) при отсутствии подобных изменений на сгибательных поверхностях тех же коленных и локтевых суставов, подмышечных впадинах и кожи шеи. Специфика таких кожных проявлений заключается в различной степени выраженности наслоения чешуек различного размера и цвета от белого до черного, благодаря чему кожа становится сухой и шершавой на ощупь. В детском возрасте вовлечение в процесс кожи лица встречается редко, тогда как у взрослых может наблюдаться шелушение лба и щек. Часто бывают поражены придатки кожи, ногтевые пластинки становятся сухими и ломкими, шероховатыми, деформированными, волосы имеют тенденцию к истончению и разрежению.

Х-сцепленный ихтиоз был выделен из вульгарного ихтиоза на основании результатов гистологических и генетических исследований. Основным дефектом является дефицит стеролсульфатазы и арилсульфатазы, приводящих к отложению в эпидермисе избытка холестерина сульфата, ретенционному гиперкератозу и нарушению процессов десквамации. При гистологическом исследовании, в отличие от вульгар-

ного ихтиоза, зернистый слой утолщен, а не истончен [5, 11].

Ихтиоз плода (плод Арлекина) представляет собой особую форму ихтиоза, несовместимую с жизнью. Ребенок, как правило, рождается преждевременно и живет не более нескольких недель. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, обусловленный мутацией в гене ABCA12. Проявляется образованием толстого панциря из многочисленных чешуек с глубокими трещинами по всей поверхности общего покрова и сочетается с недоразвитием внутренних органов. Такие новорожденные чаще всего погибают от вторичной инфекции, недостаточности питания, тяжелой анемии, нарушения кровообращения или почечной недостаточности [5, 11].

Врожденная ихтиозиформная эритродермия — форма врожденного ихтиоза, отличающаяся от вульгарного ихтиоза наличием воспаления с рождения. Различают два ее типа — небуллезный и буллезный. Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия передается по аутосомно-рецессивному типу наследования, проявляется нарушением ороговения кожи, сопровождающимся сильным шелушением и эритродермией без формирования пузырей при рождении [3, 6, 8].

Буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется эритродермией, протекающей с образованием пузырей, наличием симптома Никольского, гиперкератотическими линейными очагами. Кожа ладоней и стоп утолщена, беловатого цвета, эктропиона нет. Исходя из того, что у новорожденного на фоне эритродермии возможно наличие большого количества пузырей и эрозий, данное состояние иногда ошибочно расценивают как буллезный эпидермолиз или синдром стафилококковой ошпаренной кожи. По окончании периода новорожденности образование пузырей прекращается или они становятся единичными, а генерализованный гиперкератоз усиливается [2, 11, 12].

Таким образом, клиническая картина ихтиоза предусматривает диффузное поражение кожи, которое нередко сочетается с полиорганной недостаточностью и развитием неврологических нарушений как центральной, так и периферической нервной системы.

Патофизиологические механизмы указанных осложнений сложны, они, вероятно, связаны с нарушением вегетативной, нервно-гуморальной регуляции, гормональными, метаболическими изменениями в организме, вызванными аномальным синтезом кератина.

Для иллюстрации особенностей клинического течения ихтиоза приводим собственные клинические наблюдения.

*Больной Ш.*, 1978 года рождения, инвалид третьей группы. При обращении к дерматологу (12.07.2012) жаловался на покраснение кожи, сухость, шелушение, стягивание, слабость в ногах, больше в левой, боль в спине по ходу грудного и поясничного отделов позвоночника, усиливающуюся при ходьбе и нагрузках, болезненность первого пальца левой стопы, онемение нижней половины тела, затрудненное мочеиспускание.

Из анамнеза заболевания: поражение кожи обнаружено при рождении (1978), установлен диагноз врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока. В семье это заболевание было у отца, прабабушки по отцовской линии, родной сестры (инвалид детства). В возрасте 12–13 лет начали беспокоить мелкие суставы кистей с последующей их деформацией и нарушением функции. С 15 лет периодически стала появляться боль в позвоночнике давящего и периодически стреляющего характера, сопровождающаяся потемнением в глазах, затруднением ходьбы. В этом же возрасте случайно выявлена протеинурия, затруднилось мочеиспускание.

Находился на диспансерном наблюдении по месту жительства по поводу ихтиоза. Неоднократно проходил амбулаторное и стационарное лечение. Периоды обострений сменялись периодами улучшений, но отмечалось постепенное прогрессирование болезни с проявлениями как со стороны кожи, так и других органов.

При неврологическом осмотре: астенизирован, сосредоточен на своих ощущениях и заболевании. Черепные нервы без особенностей. Сухожильные и периостальные рефлексы: с рук  $D = S$ , живые; коленные —  $D > S$ , оживлены; ахилловы —  $D > S$ , высокие. Поверхностные брюшные рефлексы снижены, глубокие брюшные рефлексы оживлены. Стопных и кистевых патологических рефлексов нет. Амиотрофий нет. Сила мышц — 5 баллов в руках, 3,5 балла в ногах. Походка паретична, ходит с тростью. Проба Ромберга отрицательная. Атаксии в конечностях нет. Гипалгезия по проводниковому типу с уровня Th7 симметрично. Снижено суставно-мышечное чувство, больше в левой стопе. Тазовые функции нарушены — задержка мочи.

*Status localis:* кожный процесс носит универсальный характер. Кожа гиперемирована, умеренно инфильтрирована. Выражена сухость. Кожа покрыта плотно сидящими серо-бурыми чешуйками. В области суставных поверхностей — роговые наслоения, в области естественных

складок — эритема, гиперкератоз. Ладонно-подошвенный гиперкератоз и гипергидроз. Ногтевые пластинки изменены в цвете, деформированы. Волосы, брови и ресницы в норме. Кожа лица розовая, сухая. Суставы кистей деформированы.

Обследование: RW отрицательная. Hb — 149 г/л, Эр —  $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, Цп — 0,9, Л —  $4,9 \cdot 10^9$ /л, п — 5, с — 53, э — 2, л — 33, м — 7, СОЭ — 6 мм/ч. Мочевина 14,0; билирубин (общий) — 7; АЛАТ — 0,13; тимоловая проба — 3,1; глюкоза — 4,0; общий белок — 84; альбумины — 60; глобулины — 40; общий анализ мочи без патологии. ФГ ОГК без патологии. Электронеуромиография: имеются признаки нарушения проведения импульса в корешковых отделах L5-S1 слева. Нельзя исключить заинтересованность пирамидного пути с двух сторон. Магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника: признаки сколиоза, спондилеза, на уровне D8-D9 в спинном мозге визуализируются мелкие единичные очаги с четкими контурами. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника: начальные проявления остеохондроза пояснично-крестцового отдела с протрузиями дисков L3-L4, L5-S1. Магнитно-резонансная томография головного мозга: очаговых изменений не выявлено.

Невропатолог: врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, осложненная системным васкулитом с поражением сосудов почек и спинного мозга, вторичный миелит с уровнем поражения сегментов D7-D8, умеренно выраженный спастический нижний парапарез с нарушением статико-локомоторных функций, тазовые нарушения (эпизоды затрудненного мочеиспускания, императивные позывы). Остеохондроз позвоночника, преимущественно поясничного отдела с протрузиями дисков L3-L4, L5-S1 (по данным МРТ), рефлекторный болевой синдром.

Офтальмолог: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды в ходе и калибре не изменены.

Терапевт: системный васкулит с поражением сосудов почек; хронический пиелонефрит, мочевого синдром, вторичная нефропатия.

Травматолог: остеохондроз с преимущественным поражением поясничного и нижнегрудного отделов позвоночника, стойкий болевой синдром, выраженное нарушение опорной функции и движения. Начальные проявления полиостеоартроза с преимущественным поражением мелких суставов кистей и крупных суставов левой нижней конечности.

В данном клиническом наблюдении ихтиоз сопровождается поражением почек, мелких и

крупных суставов конечностей, позвоночника, спинного мозга, преимущественно боковых и задних канатиков, системной васкулопатией (васкулитом). Это характеризует ихтиоз как заболевание, инициирующее системное поражение кожи и, возможно, иных компонентов соединительной ткани, структурных протеинов клеточных оболочек.

*Большая С.*, 1982 года рождения, инвалид детства, родная сестра больного Ш. При обращении к дерматологу жаловалась на сухость и поражение кожи с вовлечением ладоней и стоп, изменения ногтевых пластинок, боль в области сердца, позвоночника, особенно онемение рук и ног, поясницы, головную боль, больше слева, снижение зрения на левый глаз, множественный кариес.

Из анамнеза: болеет с рождения. Установлен диагноз врожденной буллезной изгиоциформной эритродермии. Наследственность отягощена: отец, прабабушка по отцовской линии, родной брат имеют такое же заболевание. Наблюдается по месту жительства.

В возрасте 9—10 лет появилась периодическая боль в области сердца. С 16-летнего возраста присоединилась регулярная головная боль. Улучшения наступают после сеансов массажа воротниковой зоны, который проводит регулярно. В этом же возрасте стала отмечать снижение остроты зрения левого глаза. В 17-летнем возрасте, как и у брата, возникли проблемы с позвоночником (шейный отдел); с 22 лет — множественный кариес. С 26 лет беспокоит боль в пояснице, которая постепенно нарастает, появились затруднения при ходьбе (скованность мышц нижних конечностей). Присоединилось онемение верхних и нижних конечностей после стресса, онемение тела усиливалось во время сна. Во время первой и второй беременности отмечала ухудшение — усилилась боль в области сердца и поясницы. Дети шести и четырех лет до настоящего момента здоровы.

При осмотре пациентки: состояние удовлетворительное, определяется сколиоз в шейном и поясничном отделах позвоночника. АД — 140/90 мм рт. ст., тоны сердца приглушены, экстрасистолия, ЧСС 92 удара в минуту, живот при пальпации мягкий, безболезненный.

*Status localis:* на коже туловища — розовые шелушащиеся пятна, сухость кожи, чешуйки снимаются с трудом. В больших складках — гиперкератоз, однако наиболее выражен в области нижних конечностей, ногтевые пластинки

деформированы, изменен их цвет. Лицо не поражено. Пузыри появляются в жаркую погоду в области конечностей и шеи. Волосы, брови и ресницы не поражены.

При неврологическом осмотре: астенизирована, эмоционально лабильна, супраорбитальные точки болезненные, боль при движении глазами яблоками, склеры инъецированы, сглажена правая носогубная складка, положительный симптом Маринеску—Радовича с двух сторон. Сухожильные рефлексы оживлены с верхних и нижних конечностей,  $D \geq S$ . Патологических стопных знаков нет. Положительный симптом Нери и Лассега под углом 70—80 градусов с двух сторон. Снижена болевая чувствительность в правой половине тела. Заключение: Венозная энцефалопатия II на фоне аномалии Арнольда—Киари 1 и шейного остеохондроза с ретролистезом  $C_3$  второй степени, умеренный, стойкий, болевой. Вертеброгенная люмбоишиалгия. Магнитно-резонансная томография головного мозга: множественные гиперинтенсивные мелкие очаги, расположенные перивентрикулярно. Умеренная наружная гидроцефалия. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника: аномалии Арнольда—Киари 1, шейный остеохондроз, спондилоартроз в сегментах  $C_2 - C_3$ ,  $C_3 - C_4$ , ретролистез тела  $C_3$  второй степени.

Консультация кардиолога: дисметаболическая кардиомиопатия. Гипертоническая болезнь II степени. Нарушение ритма (экстрасистолия), СН I ФК II. Малая аномалия сердца: атипичная хорда левого желудочка.

Практический интерес приведенных клинических случаев состоит в том, что врожденный ихтиоз выявлен у пациентов в нескольких поколениях. Он характеризуется сочетанием кожной симптоматики с патологией костной системы, опорно-двигательного аппарата, поражением центральной нервной системы, обусловленной системным васкулитом в периферических сосудах головного и спинного мозга, почек, врожденными аномалиями сердца.

## Выводы

Тяжесть состояния больных при ихтиозе зависит не только от поражения общего покрова, но и от сопутствующей патологии, связанной с недоразвитием, пороками внутренних органов, нервной системы, что, видимо, обусловлено мутацией генов.

## Список літератури

1. Абдуллаева Ф.М., Абдуллаева З.М., Арифов С.С. Тяжелые формы врожденного ихтиоза // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2012.— № 1.— С. 52—56.
2. Александрова А.К., Смольяникова В.А., Суколин Г.И. Вульгарный ихтиоз: современный взгляд на проблему // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 2.— С. 13—17.
3. Батман Ю.А., Стрюковская Е.А., Павлюченко В.В. Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока у новорожденного // Здоровье ребенка.— 2010.— № 6.— С. 85—88.
4. Дудченко М.О., Коляденко В.Г. Шкірні та венеричні хвороби: Підручник.— Вінниця: Нова книга, 2007.— 240 с.
5. Каламаркян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимов Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы.— Ереван: Айастан, 1989.
6. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева.— Т. 2.— М.: Медицина, 1999.— 1123 с.
7. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. проф. О.Л. Иванова.— М.: Медицина, 1997.— 352 с.
8. Кряжева С.С., Галустян М.А. X-сцепленный рецессивный ихтиоз // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2010.— № 1.— С. 28—31.
9. Куклин В.Т. Ихтиоз (клинико-генеалогические, морфологические, дерматоглифические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных): Автореф. дис. ...доктора мед. н.— М., 2005.— 27 с.
10. Мурашкин Н.Н., Материнский А.И., Хотко А.А., Князев А.С. Особенности клинического течения ихтиоза у детей // Казанский медицинский журнал.— 2011.— Т. 92, № 2.— С. 290—292.
11. Оценкова О.М., Семинский И.Ж. Профилактика наследственной патологии. Перинатальная диагностика // Сибирский медицинский журнал.— 2009.— № 3.— С. 5—10.
12. Юцовский А.Д., Юцовская Я.А., Ступин А.В. и др. Генодерматозы в Приморском крае: клиническая гетерогенность синдрома Вернера // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2011.— № 5.— С. 55—57.

А.М. Провізіон<sup>1</sup>, Т.В. Мироненко<sup>2</sup>, Л.М. Провізіон<sup>2</sup>, С.В. Шведюк<sup>1</sup>, І.Є. Шеданія<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Луганська міська поліклініка № 10

<sup>2</sup>ДУ «Луганський державний медичний університет»

## Сімейний випадок розвитку природженої іхтіозиформної еритродермії Брока в кількох поколіннях

Автори простежили в межах однієї сім'ї захворюваність на природжену іхтіозиформну еритродермію Брока, що виявляється, окрім патології шкіри, ураженням серцево-судинної, центральної нервової систем та опорно-рухового апарату.

**Ключові слова:** іхтіоз, природжена іхтіозиформна еритродермія Брока, генодерматоз, факоматоз.

A.N. Provizion<sup>1</sup>, T.V. Mironenko<sup>2</sup>, L.N. Provizion<sup>2</sup>, S.V. Shveduk<sup>1</sup>, I.E. Shedania<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lugansk City Hospital N 10

<sup>2</sup>Lugansk State Medical University

## Family case of development of congenital ichthyosiform erythroderma of Brock in several generations

The authors analyzed some cases of congenital ichthyosiform erythroderma of Brock within one family. Besides skin pathology the disease involves the damage of cardiovascular, central nervous and musculoskeletal systems.

**Key words:** ichthyosis, congenital ichthyosiform erythroderma of Brock, genodermatosis, phacomatosis.

### Дані про авторів:

**Провізіон Антон Миколайович**, лікар-дерматовенеролог Луганської міської поліклініки № 10

**Мироненко Тетяна Василівна**, д. мед. н., проф. кафедри неврології Луганського державного медичного університету

**Провізіон Людмила Миколаївна**, доцент кафедри дерматовенерології Луганського державного медичного університету 91047, м. Луганськ, вул. Краснодонська, 14. Тел. (062) 50-71-75

**Шведюк Степан Васильович**, лікар-дерматовенеролог, гол. лікар Луганської міської поліклініки № 10

**Шеданія Інна Євгенівна**, лікар-дерматовенеролог Луганської міської поліклініки № 10

С.А. Монахов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия

## Радикальная терапия акне\*

### Ключевые слова

Акне, RAR, RXR, ретиноиды, изотретиноин, «Акнекутан»\*\*.

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза акне (вульгарные угри) занимает исключительное положение. Акне является одной из наиболее частых патологий кожи у подростков (заболеваемость до 85 %), характеризуется прогрессивным течением, формированием нозогенных психоэмоциональных расстройств преимущественно депрессивного ряда примерно у половины пациентов (как результат персистенции заболевания на протяжении десятилетий ввиду неадекватной противотуберкулезной терапии), резко снижает качество жизни больных. Однако независимо от выраженности клинической картины данное заболевание может быть полностью излечено. Встречаемость тяжелых форм, приводящих к тяжелым косметическим изъянам в виде гипо- и гипертрофических рубцов (особенно на лице — главенствующем в межличностной коммуникации участке кожного покрова), составляет 5–15 % общей заболеваемости акне [1, 7].

Угри, как поражение кожи в подростковом возрасте, были известны более чем за 2 тыс. лет до н. э. До XVII века использовались три термина для характеристики этих высыпаний. *Ionthos* — греческое слово, обозначающее «бородачатый» и характеризующее сыпь, которая появляется одновременно с ростом бороды. Латинский термин *varus* обозначает «папулярные высыпания на лице». Термин «акне», по-видимому, своим происхождением обязан ошибке переписчиков, в результате которой греческое слово *akme* (вершина) или *achne* (пена) трансформировалось в *acne*. Первым в литературе термин «акне» применил в 542 г. до н. э. Этиус — личный

врач императора Юстиниана. Венский врач Небра (1816–1877 г.) связал акне с поражением сальной железы (СЖ) в сально-волосном фолликуле (СВФ) и дал описание процесса, близкое современному [1].

СЖ впервые описал в 1826 г. Eichhorn. СЖ являются производными кожи и располагаются на всех ее участках, кроме ладоней и подошв. С морфологической точки зрения СЖ является простой разветвленной альвеолярной железой с апокриновым типом секреции. Ее концевой отдел представлен 1–2 дольками, каждая из которых состоит из множества ацинусов или альвеол, открывающихся в общий проток. Альвеолы состоят из двух видов клеток: малодифференцированных (способных к делению) и клеток, находящихся на разных стадиях жирового перерождения. Максимальное количество СЖ (до 900 на см<sup>2</sup>) насчитывается на коже лица, верхней половине туловища, волосистой части головы, области ушных раковин. СЖ крайне мало (менее 50 на см<sup>2</sup>) на тыльной стороне кистей и красной кайме губ. Количество активных СЖ в норме достигает 150–250 на см<sup>2</sup>. Количество кожного сала, продуцируемого в норме, варьирует в пределах 60–90 · 10<sup>-6</sup> г/см<sup>2</sup>, что у взрослого человека суммарно в сутки составляет около 20 г. Средняя продолжительность жизни себоцита — 2–3 нед [1, 18].

В норме кожное сало служит для смазки волос, поверхности эпидермиса. Участвуя в формировании водно-липидной мантии Маркионини, оно оказывает бактерио- и фунгицидное действие на большинство микроорганизмов, является водоотталкивающим и термоизоляционным агентом. Компоненты липидной пленки на поверхности кожи являются производными СЖ и эпидермиса и на 60 % представлены триглицеридами, на 20–25 % — эфирами воска, на 10–15 % — скваленом, на 1–3 % — эстерифици-

\*Клиническая дерматология и венерология.— 2012.— № 1.— С. 39–48.

\*\* В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.». Торговое наименование «Акнекутана» в Украине — «Акнетин».

рованными стеролами и на 0,5–2 % — свободным стеролом. Содержание свободных жирных кислот составляет 0–60 %.

До пубертатного периода секреция СЖ ничтожно мала. С началом адренархе (андрогены надпочечников) на 7-м году жизни активность СЖ несколько повышается и достигает своего пика в пубертате. Постепенно к 5-му десятилетию жизни активность СЖ снижается (особенно у женщин в менопаузе) и в старческом возрасте большинство СЖ подвергается необратимой инволюции и атрофии. Секреция кожного сала находится под нейрогенным и гуморальным контролем. Салообразование и салоотделение стимулируют адренокортикотропный гормон, кортикоиды, андрогены, тироксин, подавляют — эстрогены. Уровень секреции и состав кожного сала подвержен циркадному ритму с подъемом утром и снижением вечером [1, 7].

Из трех типов СВФ при акне в наибольшей степени в процесс вовлекаются фолликулы, располагающиеся в себорейных зонах (лицо, грудь, межлопаточная область) — акне-фолликулы, состоящие из пушкового волоса, который практически не выходит на поверхность кожи, и больших многодольчатых сальных желез. Несколько СЖ впадают в один фолликулярный канал на разных уровнях, благодаря чему проток СВФ принято делить на две части: *acro-* и *infrainfundibulum*. Эпителий верхней части, подобно эпидермису, ороговеивает, а более длинная нижняя часть протока ( $\frac{4}{5}$  длины), как и протоки СЖ, выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием [1, 18].

Инициальным звеном патогенеза акне является наследственно обусловленная гиперандрогения (ГА), которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов (абсолютная ГА) или повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме (относительная ГА — ОГА). Начало функционирования в пубертатном периоде системы гипоталамус-гипофиз-гонады проявляется в резком увеличении синтеза тестостерона — основного стероида семенников. В яичниках начинается образование эстрогенов (в основном эстрадиола), непосредственным предшественником которого является андростендион — основной андроген яичников. Определенный вклад в синтез андрогенов в организме (особенно в женском) вносит корковый слой надпочечников. В его сетчатой зоне синтезируется основной предшественник андрогенов — дегидроэпиандростерон, который после изомеризации в андростендион восстанавливается в тестостерон. Продукция андрогенов

в надпочечниках заметно возрастает, если нарушается биосинтез глюкокортикоидов из-за недостаточности одной из гидроксилаз (адреногенитальный синдром). ГА гонадного происхождения возможна при избыточной стимуляции гонад лютеинизирующим гормоном гипофиза, при опухолевом перерождении андрогенпродуцирующих клеток (Лейдига в семенниках и текаклеток в яичниках) или в случаях недостаточности ферментов, катализирующих переход тестостерона в эстрадиол. Основная часть тестостерона (97–99 %), циркулирующего в крови, находится в связанном состоянии с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ). Более часто встречаются состояния ОГА при нормальном или сниженном содержании андрогенов в организме. В клетках СЖ — себоцитах тестостерон под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы 1-го типа переходит в более активный метаболит — дигидротестостерон (ДГТ), который является непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов, образования кожного сала. Основными причинами ОГА являются повышенная активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы 1-го типа, повышенная плотность ядерных ДГТ-рецепторов или увеличение свободной фракции тестостерона в крови как результат уменьшения синтеза СССРГ в печени. Таким образом, отмеченные изменения гормонального фона приводят к увеличению размеров СЖ и их повышенному функционированию [3, 7].

Ключевым звеном в патогенезе акне следует считать фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой  $\alpha$ -линоленовой кислоты — ЛК (цис-9,12,15-октадекатриеновая кислота). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментативных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме. Подавляя экспрессию фермента транскламиназы (ТГ), ЛК является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. ТГ участвует в синтезе кератина 1-й и 10-й фракций, белков инволюкрина, лорикрина и филлагрина — основных компонентов цементирующей межклеточной субстанции корнеоцитов. Повышенная активность ТГ вызывает ретенционный гиперкератоз в *infrainfundibulum* СВФ. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия приводит к закрытию протока СВФ. Если обтурация преобладает в *acroinfundibulum* — формируется открытый комедон, черный цвет которого обусловлен продуктами окисления липидов кожного сала, в основном сквалена, а не меланином, как счита-

лось раніше. Обтурація в області *infrainfundibulum* СВФ веде до формуванню закритого комедона.

Закриття комедоном протока СВФ створює сприятливі анаеробні умови для розмноження факультативних анаеробів *Propionibacterium acnes* і *Propionibacterium granulosum*. В протоці СВФ мешкають аеробні стафілококки і мікрококки, факультативні анаероби *P. acnes* і *P. granulosum*. Анаеробні умови в *infrainfundibulum* СВФ неприйнятні для аеробних бактерій, і тому стафілококки і мікрококки локалізуються *acroinfundibulum* і не виконують суттєвої ролі в патогенезі акне, на відміну від *P. acnes*. Щільність колонізації шкіри мікроорганізмами *P. acnes* варіюється з віком, досягаючи максимуму в період пубертату. Найвища щільність *P. acnes* відзначається в себореїчних зонах, оскільки шкірне сало є поживною середовищем для цих мікроорганізмів. *P. acnes* безпосередньо і опосередковано впливає на виникнення як невоспалительних (відкриті і закриті комедони), так і запальних (папули, пустули, вузли) акне. Внеклітинна ліпаза мікроорганізмів гідролізує тригліцериди шкірного сала до гліцерину, являючись поживною субстратом для мікроорганізмів і вільних жирних кислот, які мають комедогенні властивості.

Провоспалительні фактори, такі як інтерлейкіни (ІЛ) 1 $\alpha$ , 1 $\beta$  і 8; фактор некрозу опухли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), впливаючи на стінку СВФ, активують процеси кератинізації, вносячи суттєвий внесок у реалізацію фолікулярного гіперкератозу. Концентрація ІЛ-1 $\alpha$  в області відкритих комедонів в 1000 раз перевищує таку на ділянках здорової шкіри. ІЛ-1 $\alpha$  активує процеси гіперкератозу шляхом прямого стимулювання рецепторів до ІЛ-1 $\alpha$  на кератиноцитах і стимулює звільнення інших біологічно активних молекул (наприклад, судинного ендотеліального фактора росту і білка, зв'язуючого ретиноеву кислоту). Крім того, встановлено, що *P. acnes* продуцують вазоактивні аміни, подібні до гістаміну, які посилюють запалення. Провоспалительні цитокіни активують фермент циклооксигеназу, в результаті чого з арахідонової кислоти утворюється головний медіатор запалення — лейкотриєн В $_4$  (ЛТВ $_4$ ), який стимулює клітини Лангерганса, нейтрофіли, Т-лімфоцити, моноцити і еозинофіли з наступним звільненням ними гідролітичних ферментів і монооксида азоту (NO). Розрушення стінки СЖ з виходом її вмісту в шкіру посилює картину запалення, що проявляється в формі папул, пустул, вузлів і кіст [1, 7].

Висипання акне представлені ложнопольморфною сыпью, характерною для якої є чітка стадійність в еволюції елементів. Початкові зміни шкіри при акне представлені відкритими або закритими комедонами (за рівнем обтурації протока СВФ). Комедон є «слепком» протока СВФ, що складається з відторгнутих кераноцитів і мікроорганізмів, склеєних шкірним салом. Відкриті комедони, на відміну від закритих, майже в 80 % випадків самостійно і безслідно розсмоктуються. Приєднання запальної реакції в оточенні комедона призводить до його руйнування і наступного формування папули, а потім пустули. Розвиток запальної реакції в шкірі веде до формування вузлів, а при їх нагноєнні — кіст. Розсмоктування комедонів, папул і пустул відбувається безслідно. Вузли і кісти залишають ділянки диспігментації і в залежності від фібропластичної реакції шкіри — гіпо-, гіпертрофічні або келоїдні рубці.

Для оцінки ступеня тяжкості акне на практиці найбільш зручно класифікація, запропонована Американською академією дерматології (в нашій кількісній модифікації):

- I ступінь — характеризується наявністю комедонів (відкритих і закритих) і до 10 папул;
- II ступінь — комедони, папули, до 5 пустул;
- III ступінь — комедони, папуло-пустулезна сыпь, до 5 вузлів;
- IV ступінь — відрізняється вираженою запальною реакцією в глибоких шарах шкіри з формуванням багаточисельних болючих вузлів і кіст [7].

Застосовувані протиприщеві засоби представлені як системними, так і місцевими препаратами, діючими переважно на певний один фактор патогенезу акне. Наружні протиприщеві засоби (ретиноїди і ретиноїдоподібні речовини, азелаїнова кислота, бензоїл пероксид, антибактеріальні препарати) незалежно від тривалості терапії не дозволяють досягти повного клінічного одужання або тривалої ремісії. Серед препаратів, що впливають на вираженість андрогенізації, найбільш широко застосовуються комбіновані оральні контрацептиви з зареєстрованим протиприщевим ефектом, серед яких в останній час перевагу надають монофазним мікродозованим препаратам з вмістом етинілестрадіолу 0,02 мг і гестогену дроспіренону (похідного спіронолактону), що мають антиандрогенний ефект і антимінералкортикоїдну активність («Джес», «Байер», Німеччина) [3]. Цей системний проти-

воугревой метод показан только женщинам с легкой и среднетяжелой формами акне, в том числе с явлениями предменструального обострения процесса, и при отсутствии противопоказаний позволяет добиться выраженного результата после 6 мес лечения. Однако имеющиеся противопоказания со стороны других систем организма и образ жизни (например, курение) ряда пациенток ограничивают применение данного метода. Непродолжительная ремиссия процесса после курса антиандрогенными препаратами может быть обусловлена наличием в организме женщины источников дополнительного количества андрогенов (абсолютная ГА), что диктует целесообразность наблюдения за данными пациентками гинеколога-эндокринолога, а патологию их кожи следует расценивать не как вульгарное акне, а как акнеподобные высыпания.

Единственным методом в арсенале дерматовенеролога, заинтересованного в излечении больного акне (вне зависимости от пола, тяжести и распространенности высыпаний), а не желающего достичь только перманентного «косметического» эффекта наружными средствами, является проведение курса терапии системным ретиноидом изотретиноином.

Применение ретиноидов в дерматологии имеет более чем полувековую историю. Препараты данной группы с успехом применяются при лечении акне, псориаза, розацеа, болезни Дарье, Т-клеточных лимфом кожи, сенильных комедонов, комедональных невусов, линейного бородавчатого невуса, подошвенных бородавок, псевдофолликулитов, большой группы заболеваний, связанных с нарушением процессов ороговения. Их используют для предупреждения и уменьшения размеров послеродовых «растяжек», морщин, солнечных ожогов, пигментных пятен, целлюлита, ускорения роста волос и ногтей. Показана эффективность ретиноидов у больных с атрофией кожи при длительном применении кортикостероидных мазей. Ретиноиды показаны при предраковых состояниях, онкологических заболеваниях кожи, слизистых оболочек, крови и молочной железы. Обнаружено свойство ретиноидов ослаблять побочные эффекты цитостатиков и повышать иммунитет. Установлено, что витамин А препятствует образованию язв и возникновению желудочных кровотечений. Имеются сведения о сердечно-сосудистом препарате, содержащем высокие концентрации витаминов А и Е [6, 8].

Ретиноидами (лат. *retina* — сетчатка, *oid* — производное чего-либо) называются любые агенты, способные вызывать специфические биологические ответы в результате связывания

и активации рецепторов ретиноевой кислоты (Sporn, 1976). Биологические эффекты ретиноидов заключаются в их участии в дифференцировке тканей (особенно эпителиальных), воздействии на процессы роста и развития организма в целом, осуществлении функции зрения, регуляции репродуктивной функции.

В 1962 г. Stittgen обнаружил, что местное применение третиноина (трансретиноевая кислота — тРК) эффективно при многих дерматозах. Он также предположил, что третиноин образуется за счет окисления ретинола и высокие дозы принятого внутрь витамина А более эффективны, чем местное применение третиноина. Позже Веер подтвердил эти предположения, но местная форма третиноина не нашла широкого применения из-за его высокой концентрации (0,3 %), которая вызывала сильное раздражение кожи. В 1969 г. А. Kligman сообщил, что третиноин эффективен при акне и впервые попытался объяснить его механизм действия в виде усиления пролиферации и ускорения десквамации кератиноцитов протока СВФ. В 1974 г. участники международного конгресса по изучению ретиноидов сообщили о подающих надежды терапевтических результатах применения третиноина при акне, ихтиозе, гиперкератозах, псориазе, красном плоском лишае, бородавках, актиническом кератозе и немеланомных раках кожи, что явилось началом эры ретиноидной терапии [6, 7].

Успехи в использовании местных форм ретиноидов вдохновили исследователей на поиски препаратов для приема внутрь. Так, в начале 80-х годов XX века был синтезирован изомер третиноина — изотретиноин (13цРК) и ароматический ретиноид — этретинол, которые революционизировали лечение тяжелых форм акне и псориаза соответственно.

С биохимических позиций действие ретиноидов при поражениях кожи, и в частности акне, объясняется следующим образом. Витамин А играет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки структур эпидермиса (рис. 1, а). Поступив в организм, молекула витамина А гидролизуется до трансретинола (тР) и какой-либо жирной кислоты (чаще всего витамин А является эфиром тР и пальмитиновой кислоты). β-Каротин состоит из двух молекул ретинола и содержится в зеленых и желто-оранжевых фруктах и овощах (рис. 1, б). В кукурузе содержится аналог β-каротина — зеаксантин, в красных морепродуктах (раки, креветки) — астаксантин. Ферментами кишечника β-каротин гидролизуется до тР и 14-гидрокси-4,14-ретроретинола, который затем восстанавливается и изомеризуется в тР. Таким образом,

эфіры тР (вітамін А) і β-каротин являються двома важливими молекулами-предшественниками тР в дієті. Являясь гидрофобной молекулой, после всасывания в кишечнике ретинол в плазме крови связывается с ретинолсвязывающим белком, который транспортирует его в клетку. В клетке тР может эстерифицироваться в неактивные компоненты — эфиры или окисляться до тРК, которая постоянно изомеризуется, переходя в 9-цис-ретиновую кислоту (9цРК) или в 13цРК. Образуясь в одной клетке, тРК, 9цРК и 13цРК при помощи транспортного белка, связывающего ретиновую кислоту, могут транспортироваться в другую. В коже часть тРК, 9цРК и 13цРК с помощью цитохрома Р-450 окисляется в более полярные, но неактивные 4-гидрокси-производные (4-ОН). Цитохром Р-450 инактивируется кетоконазолом и лиарозолом, применение которых позволяет поддерживать высокие концентрации активных изомеров РА в коже более длительное время. Дальнейшее окисление 4-гидрокси-форм тРК, 9цРК и 13цРК (4ОН-тРК, 4ОН-9цРК, 4ОН-13цРК) переводит их в самые активные метаболиты ретиновой кислоты — 4-оксо-ретиновую кислоту (4о-РК), 4-оксо-9-цис-ретиновую кислоту (4о-9цРК) и 4-оксо-13-цис-ретиновую кислоту (4о-13цРК) (рис. 2). 4о-9цРК является самым стабильным (рис. 1, в.), а 4о-13цРК — самым активным производным ретинола (рис. 1, г). Таким образом, одна молекула витамина А в организме является предшественником одной молекулы ретинола, а одна молекула β-каротина способна генерировать две молекулы (см. рис. 2) [4, 10, 13, 14, 16].

В 1987 г. с открытием ядерных рецепторов к ретиновой кислоте началась эра изучения молекулярных механизмов действия ретиноидов. Ядерные рецепторы к ретиновой кислоте (Retinoic Acid Receptor — RAR<sub>α</sub>) представляют собой димерные белки, одним из компонентов которых всегда является ядерный рецептор RXR-α (Retinoic X (неизвестные) Receptor). В зависимости от разновидности второго белка, лигандами к которому являются тРК, витамин D, тироксин и медиаторы воспаления, существуют четыре разновидности димеров. Для активации димерного рецептора необходимо одновременное взаимодействие двух лигандов с соответствующими рецепторными участками (рис. 3). Выделяют три подтипа RAR<sub>α</sub> (α-, β- и γ-RAR), лигандами для которых выступают тРК, 13цРК и их 4-оксо-метаболиты. Позднее RAR<sub>α</sub> были открыты RXR<sub>α</sub> (α-,β- и γ-RXR), с которыми связываются молекулы-ретиноиды (9цРК и 4о-9цРК). После активации димерный комплекс связывается с определенной нуклеотидной последовательностью ДНК, результатом чего является повышение синтеза белка-регулятора транскрипции гена, отвечающего за пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов или СЖ. RAR-β у человека отсутствуют, на долю RAR-γ приходится 87 % всех RAR, а RAR-α — 13 %. В коже человека количество всех типов RXR<sub>α</sub> превышает таковое RAR<sub>α</sub> в 5 раз и на 90 % они представлены RXR-α (рис. 4). Нормализация процесса кератинизации и усиление десквамации кератиноцитов в

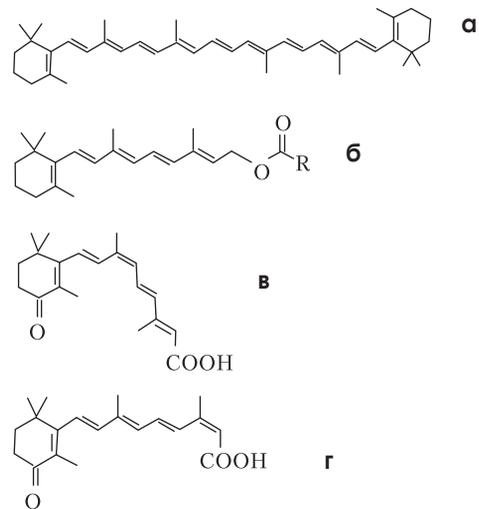


Рис. 1. Структурные формулы основных ретиноидов

а — витамин А, б — β-каротин, в — 4-оксо-9-цис-ретиновая кислота, г — 4-оксо-13-цис-ретиновая кислота

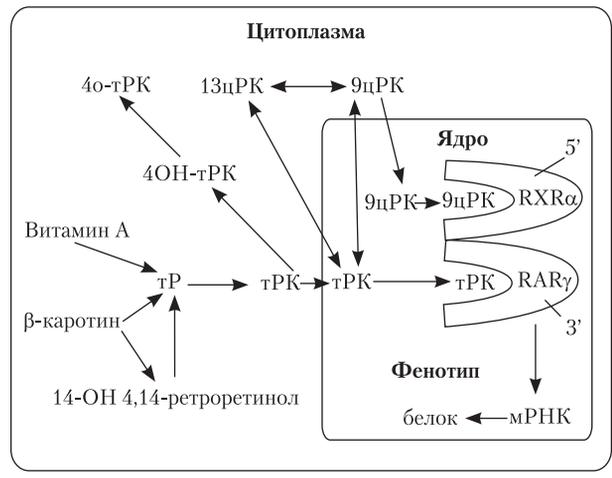


Рис. 2. Клеточный метаболизм ретиноидов и молекулярные механизмы активации ретиноидных рецепторов

4о-тРК — 4-оксо-транс-ретиновая кислота, 4ОН-тРК — 4-гидрокси-транс-ретиновая кислота, тРК — транс-ретиновая кислота, 9цРК — 9-цис-ретиновая кислота, 13цРК — 13-цис-ретиновая кислота. RAR-γ — рецептор типа γ для трансизомеров ретиновой кислоты, RXR-α — рецептор типа α для 9-цис-изомеров ретиновой кислоты.

тью ДНК, результатом чего является повышение синтеза белка-регулятора транскрипции гена, отвечающего за пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов или СЖ. RAR-β у человека отсутствуют, на долю RAR-γ приходится 87 % всех RAR, а RAR-α — 13 %. В коже человека количество всех типов RXR<sub>α</sub> превышает таковое RAR<sub>α</sub> в 5 раз и на 90 % они представлены RXR-α (рис. 4). Нормализация процесса кератинизации и усиление десквамации кератиноцитов в

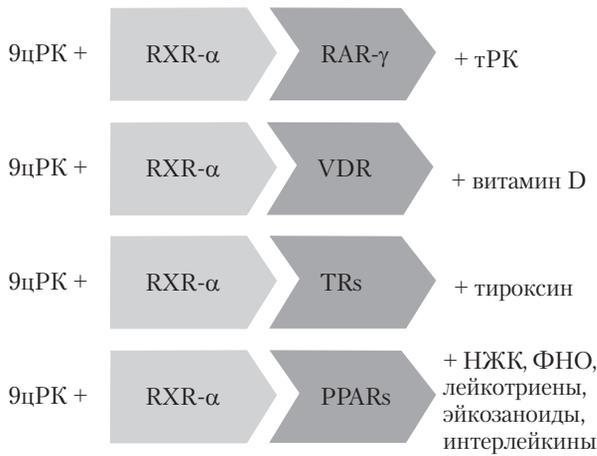


Рис. 3. Ретиноидные рецепторы-димеры и их лиганды

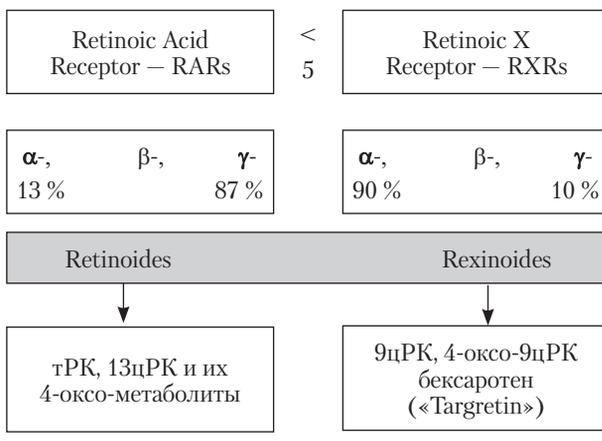


Рис. 4. Разновидности ретиноид-чувствительных рецепторов

*infrafundibulum* СВФ происходит за счет связывания ретиноидов с RAR-γ, а воздействием на RAR-α кератиноцитов *acroinfundibulum* и эпидермиса объясняются побочные реакции. В себоцитах, наоборот, преобладают RXR-α, стимуляция которых приводит к апоптозу себоцитов и как следствие — к уменьшению салообразования [6, 9, 15].

В течение примерно 1-го месяца использования как местных, так и системных ретиноидов неизбежным является появление симптомов так называемого ретиноидного дерматита (РД) в виде эритемы, шелушения кожи, чувства жжения, появления новых высыпаний. Явления РД объясняются тремя факторами. Во-первых, проявления симптомов РД особенно выражены при использовании препаратов — производных ретиноина и изотретиноина, которые провоцируют РД, стимулируя RAR-α на поверхности кожи.

Во-вторых, явления РД особенно выражены в весенне-летнее время, когда отмечается наибольшая солнечная нагрузка на кожу. Ультрафиолетовые лучи, вызывая простой контактный дерматит, потенцируют побочные явления ретиноидов, что проявляется в виде эритемы и шелушения. Этот факт диктует необходимость использования фотозащитных средств серии лечебной косметики в период лечения ретиноидами. В-третьих, по-видимому, ретиноиды и их синтетические аналоги (в том числе адапален) являются частичными агонистами RAR<sub>s</sub> и RXR<sub>s</sub>, т. е. в присутствии другого лиганда (полного агониста этих рецепторов) они ведут себя как антагонисты и биологический эффект извращается или полностью отсутствует, а при отсутствии естественного агониста ретиноиды стимулируют RAR<sub>s</sub> и RXR<sub>s</sub> со 100 % биологическим эффектом. Нам представляется вероятным, что полным агонистом RAR и RXR является ЛК. В первые недели лечения как системными, так и местными ретиноидами неизбежно обострение процесса в виде увеличения количества высыпаний, появления эритемы, сухости, шелушения и чувства жжения. Возникновение этих реакций объясняется тем, что в присутствии даже небольшого количества ЛК проникшие в кожу ретиноиды в виде лекарств ведут себя как антагонисты и блокируют RAR<sub>s</sub> и RXR<sub>s</sub>. В ответ на блокаду рецепторов и отсутствие биологического эффекта клетка начинает экспрессировать дополнительное количество ядерных RAR<sub>s</sub> и RXR<sub>s</sub>. Через некоторое время при продолжении лечения ретиноидами их концентрация в коже, по-видимому, становится несоизмеримо большей по сравнению с концентрацией ЛК, а значительно увеличившееся количество RAR<sub>s</sub> и RXR<sub>s</sub> позволяет ретиноидам проявить себя в качестве полных агонистов последних, полностью имитируя ЛК [5].

С 1968 г. были синтезированы и апробированы на способность вызывать биологические ответы в организме животных и человека более 1500 ретиноидов, однако только несколько десятков из них в настоящее время используются в медицинской практике (дерматология, косметология, онкология). Все ретиноиды Vahlquist предлагает подразделять по генерациям на четыре поколения. К I поколению относят истинные ретиноиды — производные ретиноевой кислоты — ретинол, ретиналь, тРК (третиноин), 13цРК (изотретиноин), 9цРК (алитретиноин). Изотретиноин в местных формах выпускается под названиями «Изотрекс», ретиноевая мазь, «Ретасол» раствор и в комбинации с эритромицином как изотретиноин. Но более всего 13цРК

популярен як системний ретиноїд для лікування акне. Ко II покоління ретиноїдів відносять речовини з одним ароматичним кільцем в структурі (моноароматичні) — «Ацитретин» (неотігасон), застосовувані як системні препарати для лікування псоріазу і дерматозів, супроводжуваних явищами гіперкератозу. К III покоління відносять поліароматичні сполуки, зокрема «Бексаротен» (таргретин), застосовувані в онкологічній практиці. В останню IV генерацію ретиноїдів увійшли два синтезовані речовини з ретиноїдоподібним ефектом — «Тазаротен» в формі 0,05 і 0,1 % гелю/крему для лікування псоріазу, а також 0,1 % гелю/крему «Адапален» для терапії акне [1, 2, 7].

В даний час на російському фармацевтичному ринку системний 13цРК для лікування акне представлений препаратом «Акнекутан», який характеризується високою клінічною ефективністю, підвищеною біодоступністю, високим профілем системної безпеки, а також фармако-економічними перевагами порівняно зі своїми попередниками.

Препарат випускається в капсулах по 8 і 16 мг. Інноваційна технологія Lidose, застосовувана при виробництві препарату, дозволила досягти збільшення розчинної частини 13цРК на 13,5 % порівняно з препаратами-предшественниками «Акнекутана», що привело до підвищення біодоступності ізотретиноїну на 20 %, і, як наслідок, дозволило збільшити коефіцієнт корисної дії препарату, знизити разову і курсову дози, а також зменшити частоту і вираженість побічних явищ.

Відбуваючись жирорастворимою молекулою, 13цРК практично не всмоктується з кишечника при відсутності ліпідів, що диктувало необхідність прийому старих препаратів на основі 13цРК в кінці прийому їжі, що містить рослинні або тваринні жири. При використанні технології Lidose розчинна частина 13цРК в препараті «Акнекутан» становить близько 55 %, а його біодоступність при прийомі натощак збільшилася в 2 рази порівняно з такою препаратів-предшественників [11, 12, 17].

Незважаючи на те, що «Акнекутан» є єдиним протиприщовим засобом, що володіє майже 100 % клінічною ефективністю при акне будь-якої тяжкості і поширеності, його застосування обмежується інструкцією по використанню препарату важкими формами процесу (конглобатне акне, рецидивуюче акне, акне, що призводить до важких психоемоційних порушень, а також стійким до традиційних методів лікування).

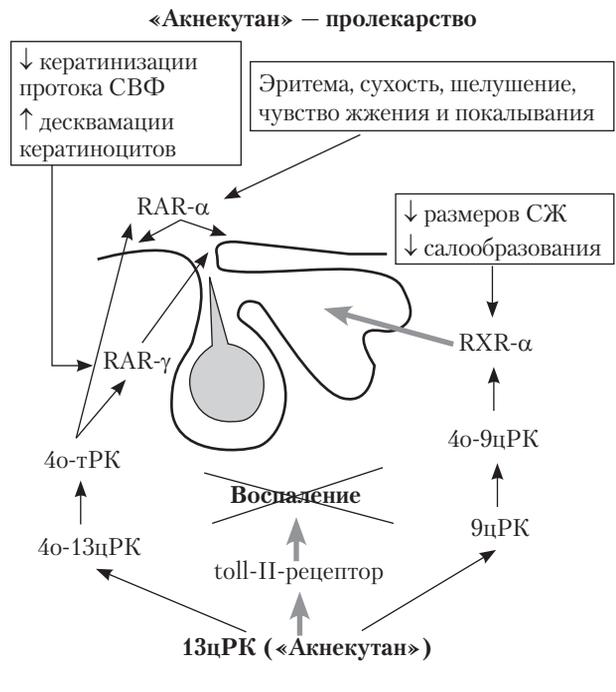


Рис. 5. Механізм дії препарату «Акнекутан» при акне

Молекула «Акнекутана» (13цРК) є пролекарством. Попавши в організм, 13цРК всмоктується в кишечнику і розноситься в зв'язаному стані з транспортним білком кров'ю по організму. Клінічна ефективність «Акнекутана» пояснюється його внутрішньоклітинною ізомеризацією в дві основні молекули — тРК і 9цРК, які потім окисляються до метаболітів: самого активного — 4о-13цРК і самого стабільного — 4о-9цРК. Виражене себостатичне діє (зниження секреції кожного сала і зменшення розмірів СЖ) пояснюється впливом 4о-9цРК на рецептори RXR-α себоцитів. Вплив «Акнекутана» на комедони пояснюється впливом на процеси диференціювання і кератинізації корнеоцитів протока СВФ (благодаря зв'язуванню тРК і 4о-13цРК з RAR-γ). Пригнічуючи виробництво прозапалювальних цитокінів і ЛТВ<sub>4</sub> за рахунок блокування toll-рецепторів 2-го типу на поверхні імунотетних клітин, «Акнекутан» проявляє виражене вплив на запальні елементи, а відновлення аерації в протоці СВФ і зменшення кожного сала як поживної середовища для факультативних анаеробів реалізує косвенне бактериостатичне діє препарату (рис. 5).

До початку терапії препаратом «Акнекутан» кожен місяць в процесі лікування і по його закінченні пацієнтам необхідно проводити біохімічний аналіз крові для визначення

сохранности дезинтоксикационной функции печени (аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза), липидного профиля (общие триглицериды и общий холестерин) и почечного клиренса (креатинин). Поскольку системный 13цРК может оказать негативное влияние на плод (тератогенный эффект), женщинам детородного периода до начала терапии, в конце каждого месяца и через 1 мес после завершения курса лечения необходимо делать тест на беременность, а также брать с них расписку об их обязанности использовать на протяжении всего курса и через 1 мес два метода контрацепции (гормональный и барьерный или химический). По параметрам системной безопасности предпочтение среди оральных контрацептивов следует отдавать дроспиренон-содержащим препаратам («Джес», «Ярина»), так как данный гестаген является метаболически нейтральным и не изменяет липидно-холестериновый профиль женщины, чем исключается потенцирование данного побочного явления системного 13цРК. Лечение женщин начинают с 1-го дня ближайшего менструального цикла при отрицательном результате теста на беременность. Среди дерматологов бытует ложное представление о тератогенном эффекте 13цРК в течение продолжительного срока после окончания его приема, что было ошибочно перенесено с ароматических ретиноидов (тигазон, неотигазон), использующихся при лечении псориаза. Обоснование продолжительности срока отказа от беременности после окончания курса лечения «Акнекутаном» и неотигазоном следует из фармакокинетики этих препаратов. Для выведения 99 % препарата из организма необходимо время, равное 7 периодам его полураспада, что для «Акнекутана» составляет 15 дней, а для неотигазона — 2 года. По этическим соображениям применение ароматических ретиноидов в терапии псориаза у женщин запрещено в Японии, а для комбинированной методики лечения псориаза ретиноидом и узкополосным УФ рекомендован 13цРК.

Препарат «Акнекутан» применяют для лечения акне в суточной дозировке 0,4–0,8 мг на 1 кг массы тела больного 1 или 2 раза в сутки желательно в конце приема пищи. Использование более низких суточных дозировок препарата (менее 0,4 мг/кг) сопряжено с высоким риском последующего рецидива акне. Оптимальный результат терапии достигается по достижении суммарной дозы (СД) препарата в организме, равной 100–120 мг на 1 кг массы тела больного. Превышение СД 120 мг/кг не оказывает более выраженного действия на акне, но сопряжено с высоким риском развития побочных реакций.

СД рассчитывается по формуле:

$$СД = 30 \cdot (d_1 + \dots + d_i) / m,$$

где 30 — среднее число дней в месяце,  $d_1$  и  $d_i$  — суточная доза препарата в 1-й и последующие ( $i$ ) месяцы лечения,  $m$  — масса тела пациента.

Продолжительность лечения зависит от варьирования суточной дозы препарата на протяжении курса лечения, а также от порога СД. Так, продолжительность лечения при постоянной суточной дозе 0,4 мг/кг массы тела и СД 100 мг/кг составит 8 мес.

Противопоказаниями для назначения препарата «Акнекутан» являются беременность, кормление грудью, печеночная и почечная недостаточность, гипервитаминоз А, выраженная гиперлипидемия и гиперчувствительность к препарату. К концу 1-й недели терапии наряду со снижением себореи отмечается появление нежелательных реакций в виде умеренного хейлита и РД (чаще на лице и кистях), которые быстро нивелируются средствами лечебной косметики. К концу 2-й недели — выраженное уменьшение себореи может сочетаться с обострением акне. Очевидное уменьшение воспалительных изменений на лице наблюдается к концу 1-го месяца терапии, а на туловище — на 6–8-й неделе. Полный регресс высыпаний отмечается на 4–5-й месяц, а выздоровление наступает только по достижении СД, равной 100–120 мг/кг!

Согласно рекомендациям зарубежных коллег, а также основываясь на отечественном (в частности личном) опыте, показаниями к терапии препаратом «Акнекутан» могут являться:

- 1) тяжелые формы акне (узловато-кистозное, конглобатное);
- 2) папуло-пустулезные акне средней тяжести, при которых несколько видов традиционной терапии были неэффективны;
- 3) папуло-пустулезные акне средней тяжести, при которых 2 или 3 раза отмечался хороший эффект от традиционной терапии, но после отмены или в ходе пероральной терапии быстро развивался рецидив;
- 4) обострение акне с выраженной склонностью к образованию рубцов;
- 5) депрессии и дисморфофобии при акне (в том числе и при акне легкой формы);
- 6) применение пероральных контрацептивов у женщин с акне с симптомами периферической ГА;
- 7) выраженная себорея.

Системный 13цРК прекрасно зарекомендовал себя при лечении не только типичных проявлений вульгарных угрей, но и таких акнеподобных состояний, как абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна, мас-

ляное акне, хлоракне, грамнегативний фолликулит, молниеносное акне (acne fulminans) и синдром Аперта (врожденная повышенная чувствительность тканей к нормальному уровню андрогенов, проявляющаяся тяжелыми кистозными акне и деформациями костей черепа, верхних и

нижних конечностей). Отмечена высокая эффективность препарата при таких родственных акне состояниях, как розацеа (в том числе ее конглобатная разновидность и солидный персистирующий отек лица — болезнь Морбигана) и гнойный рецидивирующий гидраденит [1, 6, 7].

### Список литературы

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003.— 160 с.
2. Гузев К.С., Ноздрин В.И. Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами.— М.: Изд-во ФНПП «Ретиноиды», 2003.— 112 с.
3. Иванов О.Л., Монахов С.А. Бьюти контрацепция с косметическим эффектом // Новая аптека.— 2010.— Vol. 5.— P. 128—129.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека.— М.: Мир, 1993.— Vol. 2.— P. 205—220, P. 228—246.
5. Монахов С.А. Ретиноиды как частичные агонисты рецепторов RAR и RXR при акне. Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: Сборник тезисов.— М.: Русский врач, 2004.— P. 340—341.
6. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне ретиноидами // Росс. журн. кожн. и вен. бол. 2003.— Vol. 5.— P. 59—65.
7. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне (лекция) // Рос. журн. кожн. и вен. бол.— 2005.— Vol. 3.— P. 45—52.
8. Amichai B., Grunwald M.H. Isotretinoin in dermatology // J. Dermatol. Treat.— 2000.— Vol. 11.— P. 219—240.
9. Bikers D.R. Is isotretinoin a precursor? New results from experimental studies. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin» / Ed. F. Hoffman-La Roche.— Paris, 2002.
10. Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.L. Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142, N 6.— P. 1084—1091.
11. Dates from registration file of the inthenlion.— Laboratories SMB S.A.
12. IS0PK.03.04 Version 1.2003.
13. Kang S., Voorhees J.J. Topical retinoids. Dermatology in general medicine. 5th ed / Eds. N.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen, K. Wolf et al.— New York: McGraw-Hill, 1999.— P. 2726—2732.
14. Levin A.A., Sturzenbecker L.J., Kazmer S. et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR- $\alpha$  // Nature.— 1992.— Vol. 355.— P. 359—361.
15. Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K. et al. (eds.). Regulation of epidermal proliferation and differentiation. Dermatology in general medicine. 5th ed.— New York: McGraw-Hill, 1999.— P. 80—82.
16. Saurat J.-H. Are isotretinoin metabolism and receptor binding important for acne therapy. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin» /Eds. F. Hoffman-La Roche.— Paris, 2002.
17. SMB-IS0-SD011, Бельгия. Однократная доза, 2 схемы терапии, перекрестное рандомизированное исследование, при условии приема препарата с пищей.
18. Zouboulis C.C., Xia L., Akamatsu H. et al. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne // Dermatol. Venereol.— 1998.— Vol. 196, N 1.— P. 21—31. □

### Дані про автора:

**Монахов Сергій Анатолійович**, д. мед. н., проф.  
E-mail: samskin@yandex.ru

Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова

Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

# Эффективность применения «Макмирора» у больных с рецидивирующим мочеполовым трихомониазом\*

## Введение

Трихомониаз является одной из наиболее частых причин поражений мочеполового тракта. Одинаково часто поражает как мужчин, так и женщин, но регистрируется в соотношении 1 : 4. Широкое распространение трихомонад среди сексуально активного населения репродуктивного возраста вызывает серьезную озабоченность специалистов в связи с социальной значимостью осложнений инфекции [1, 2]. В настоящее время значительно возросла роль трихомонад в формировании вялотекущих воспалительных процессов органов малого таза — эпидидимитов, простатитов, сальпингоофоритов, цервицитов, что обуславливает чрезвычайную актуальность вопроса полноценного лечения [2]. Длительное время препаратом выбора для терапии трихомониаза являлся метронидазол и его производные нитромедазолы [3].

В последние годы регистрируются рецидивы заболевания после лечения проведенного в соответствии с действующими инструкциями и методическими рекомендациями. Неудачи могут быть обусловлены несколькими причинами: недостаточной всасываемостью в желудочно-кишечном тракте, низкой концентрацией в очагах поражения, способностью условно-патогенной микрофлоры органов малого таза частично инактивировать препарат, а также вследствие формирования устойчивых к действию метронидазола штаммов трихомонад [4].

При наличии штаммов трихомонад, устойчивых к нитромидазолам, препаратом выбора может служить нифурател [5, 6]. По многочисленным данным трихомонадоцидный эффект нифуратела не уступает метронидазолу и другим его производным [7—9].

При этом нифурател относится к производным нитрофуранового ряда, то есть может ока-

заться эффективным при истинной устойчивости трихомонад к нитромидазолам. В связи с вышеизложенным, разработка методов лечения больных мочеполовым трихомониазом альтернативными препаратами является актуальным. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности «Макмирора» (нифурател) у пациентов с рецидивами мочеполового трихомониаза после терапии метронидазолом.

## Пациенты и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов, получавших стандартную терапию метронидазолом по поводу трихомониаза, в возрасте от 27 до 34 лет, из них 19 женщин и 11 мужчин. Всем больным до лечения проводили следующие исследования: опрос больного (сбор анамнеза), пальпация предстательной железы и органов мошонки, осмотр в зеркалах, кольпоскопия, бактериоскопия и бактериология отделяемого урогенитального тракта. Жалобы на зуд и жжение, покраснение и налет в области наружных половых органов предъявляли 6 мужчин и 9 женщин, на выделения — 2 мужчин и 15 женщин, дискомфорт в мочеиспускательном канале — 2 мужчин и 3 женщины. Жалобы отсутствовали у 5 мужчин и 4 женщин (рис. 1).



Рис. 1. Жалобы пациентов

\*Клиническая дерматология и венерология.— 2007.— № 6.— С. 44—47.

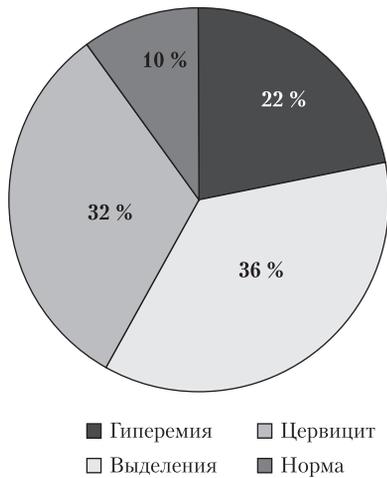


Рис. 2. Данные осмотра женщин

При осмотре в зеркалах регистрировалась отечная, гиперемированная слизистая влагалища в 9 случаях, цервицит у 13 больных, обильные выделения слизисто-гнойного характера у 15 женщин, у 4 пациенток клиника отсутствовала (рис. 2).

При осмотре мужчин гиперемия, отек крайней плоти, головки полового члена и губок уретры отмечали у 6 больных, свободные выделения слизисто-гнойного характера — у 2 пациентов. Клинические проявления отсутствовали у 5 мужчин (рис. 3).

Диагноз подтверждали с помощью бактериоскопического и бактериологического методов. У женщин исследовались свободные выделения и соскоб эпителиальных клеток из цервикального канала, уретры, вагины, у мужчин — соскобов из мочеиспускательного канала и секрета предстательной железы.

Для терапии применяли «Макмирор» — препарат нитрофуранового ряда, содержащий 200 мг нифуратела, в форме таблеток, обладающий широким антибактериальным, противогрибковым и противотрихомонадным действием. Назначали препарат в дозе по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, далее по 400 мг 2 раза в сутки — 5 дней.

### Результаты исследования и их обсуждение

Динамика клинических проявлений на фоне проводимого лечения отмечалась у всех женщин, при этом: на 2-й день лечения у 9 исчезли субъективные ощущения (зуд, жжение, дискомфорт в мочеиспускательном канале), на 3–4-й день — патологические выделения, на 4–5-й — отек и гиперемия слизистой оболочки влагалища и вульвы, на 7–8-й исчезали явления цервицита (рис. 4).

У мужчин покраснение, отек крайней плоти и головки полового члена купировались на

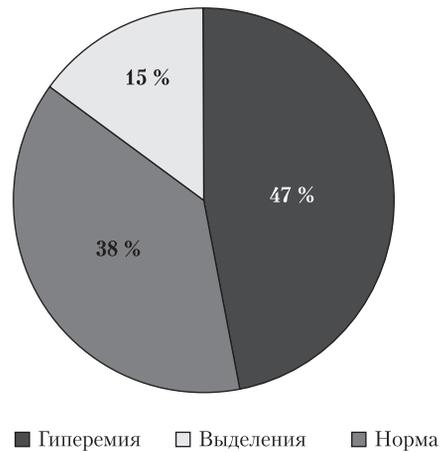


Рис. 3. Данные осмотра мужчин

3–4-й день приема «Макмирора», исчезновение выделений по утрам отмечалось на 2–3-й день лечения, дискомфорта в уретре на второй день (рис. 5).

Все пациенты отмечали улучшение самочувствия. Контроль излеченности проводился через 10 дней и 1 месяц после окончания лечения бактериологическим и бактериоскопическим методом. Проведенная терапия была эффективна у 29 (96,7 %) пациентов. Все больные хорошо перенесли лечение. Только 3 человека отметили появление незначительных по-

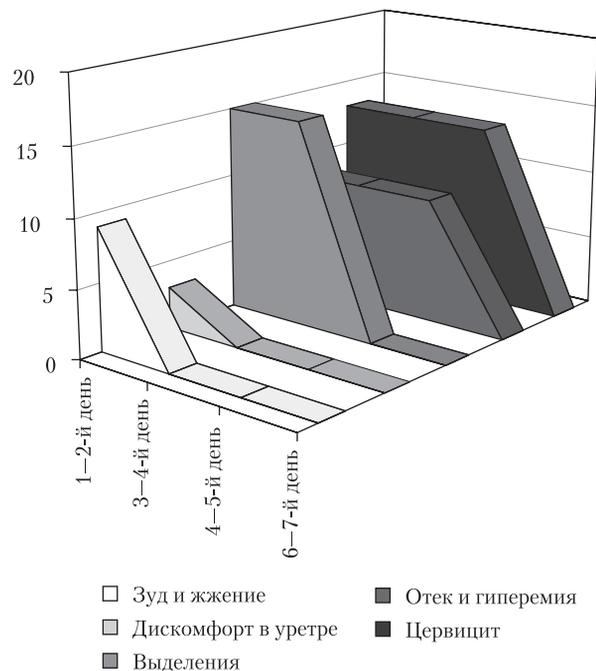


Рис. 4. Динамика клинических проявлений у женщин в результате лечения «Макмирором»

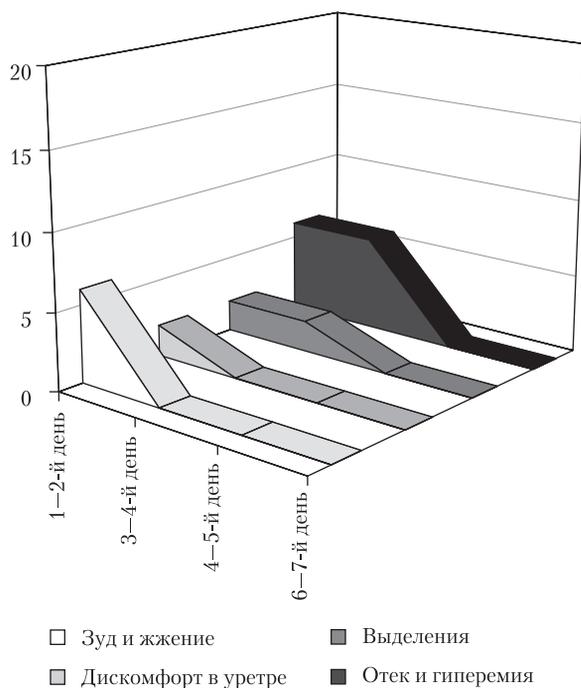


Рис. 5. Динамика клинических проявлений у мужчин в результате лечения «Макмирором»

бочных эффектов: в одном случае отмечалось снижение аппетита, а у 2 больных — металлический привкус во рту.

**Список литературы**

1. Худайбердиев Н.А. Влияние хронического мочепоолового трихомониаза на репродуктивную функцию у мужчин. Вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических заболеваний // Сб. науч. тр.— Ташкент, 1989.— С. 86—88.
2. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиническая диагностика и лечение // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 7.— С. 288—294.
3. Кисина В.И., Беднова В.Н., Погорельская Л.В. и др. Тактика обследования и терапии больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложненными дисбактериозом: Пособие для врачей.— М., 1996.— С. 14—21.
4. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Урогенитальный трихомониаз // Лечащий врач.— 2002, № 4.— С. 12—16.

Перечисленные жалобы не являлись ярко выраженными, не нарушали работоспособность и не явились поводом для отмены препарата, проходили самостоятельно после окончания терапии.

**Заключение**

Современные научные данные свидетельствуют о резком возрастании резистентности трихомонадной инфекции к терапии препаратами имидазольной группы, что является следствием широкого применения препаратов этой группы в гастроэнтерологической, стоматологической, хирургической практике и при самолечении.

Исследования, проведенные на кафедре кожных и венерических болезней МГМСУ, показали, что «Макмирор» обладает высокой эффективностью при терапии пациентов с устойчивыми штаммами трихомонад к препаратам имидазольной группы. Хорошо переносится больными и не оказывает выраженных негативных побочных эффектов. Таким образом, высокая эффективность (96,7 %), хорошая переносимость, безопасность и удобство применения позволяют рекомендовать «Макмирор» практикующим врачам для широкого использования в терапии мочепоолового трихомониаза.

5. Методические рекомендации по диагностике и лечению ИППП и ассоциированных с ними заболеваний / Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой.— М., 2001.— 55 с.
6. Гомберг М.А., Плахова К.И., Анискова И.Н. Стандартная и нестандартная диагностика и терапия при выделениях из влагалища // Фарматека.— 2006.— № 2.— С. 45—50.
7. Block E.A. Comparative study of the efficacy of nifuratel and metronidazole in the treatment of trichomoniasis // Proc. Intern. Symp. Rome.— 1975, October 2—4.— 419 p.
8. Evans B.A., Catterall R.D. Nifuratel Compared with Metronidazole in the treatment of Trichomonal Vaginitis // Brit. Med. J.— 1970.— Vol. 23, N 8.— P. 231.
9. Heiss H. Double-blind trial with drugs active on Trichomonas vaginalis // Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— 1970.— P. 145. □

*Статтю надано «DILEO Pharma Ukraine»*

**Дані про авторів:**

**Перламутров Юрій Миколайович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб МДМСУ 103006, м. Москва, вул. Селезневська, 20. Тел. +7 (499) 978-05-36, +7 (499) 978-30-01  
**Чернова Надія Іванівна**, к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб МДМСУ

Л.Д. Калюжна<sup>1</sup>, Л.В. Гречанська<sup>1</sup>, О.Б. Миронюк<sup>2</sup>, В.В. Бойко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня

## Оцінка показників гідратації шкіри у дітей, хворих на стероїд-чутливі дерматози, під час застосування крему «Афлодерм»

Наведено результати лікування 30 дітей, хворих на стероїд-чутливі дерматози, кремом «Афлодерм» та описано його вплив на показники гідратації шкіри. Швидке настання клінічного ефекту та підвищення показників гідратації шкіри у процесі лікування кремом «Афлодерм» дає змогу широко використовувати його для лікування дітей зі стероїдчутливими дерматозами з вираженою сухістю шкіри.

### Ключові слова

Гідратація, стероїд-чутливі дерматози, «Афлодерм», атопічний дерматит, топічні глюкокортикостероїди.

Останніми роками запропоновано достатньо нових засобів та методів лікування хронічних запальних захворювань шкіри. Невід'ємною частиною комплексної терапії дерматозів у дітей є зовнішня терапія. Підвищення ефективності місцевого лікування потребує диференційованого підходу та раціонального використання зовнішніх засобів лікування та їх різних форм з метою позитивного впливу на перебіг патологічного процесу в шкірі. Традиційно для зовнішньої терапії використовують топічні кортикостероїди, які мають протизапальні, протисвербіжні, імуносупресивні та антипроліферативні властивості. Особам з полівалентною сенсibiliзацією, враховуючи високу частоту призначення зовнішніх засобів, які містять топічні глюкокортикостероїди (ТГКС), бажано включати в їх склад мінімально ефективну кількість інгредієнтів [2, 7].

З розвитком високих технологій постійно поповнювався та удосконалювався перелік компонентів основи для виготовлення зовнішніх лікарських засобів. Це стосується основ сучасних дерматологічних препаратів, зокрема і глюкокортикостероїдів (ГКС). Від вдалого поєднання лікарської речовини та основи залежить швидкість вивільнення лікарської речовини та фармакологічний ефект препарату. Саме основа крему може визначати якість зовнішнього лікар-

ського засобу, підвищувати або знижувати його біодоступність, а отже, і ефективність [1, 11].

Найчастіше топічні кортикостероїди випускають у формі крему та мазі. Сучасні основи кремів і мазей можуть включати кілька груп хімічних речовин: жири та жироподібні речовини, емульгатори, зволожувальні (гуміканти), речовини, що сприяють глибшому проникненню засобів у шкіру, консерванти та розчинники [1, 4].

Традиційно як жирові та жироподібні речовини використовують ланолін, вазелін, парафіни (рідкий парафін, білий м'який парафін), які є очищеними фракціями нафти. Гуміканти, до яких належить пропіленгліколь, дають можливість увести в глибоку шкіру воду, тобто вони слугують провідником. Пропіленгліколь — низькомолекулярна гігроскопічна сполука, за хімічною структурою є двоатомним спиртом. Як і всі спирти, має властивість добре утримувати воду, тому широко використовується як гігроскопічний зволожувальний інгредієнт зовнішніх засобів. Пропіленгліколь має також бактерицидні та стерилізувальні властивості [1, 6].

Наявність різних зовнішніх лікарських засобів вимагає вираженого підходу до вибору топічного кортикостероїду. Ідеальний зовнішній ГКС для дітей повинен характеризуватися сильною протизапальною дією, низькою системною біо-

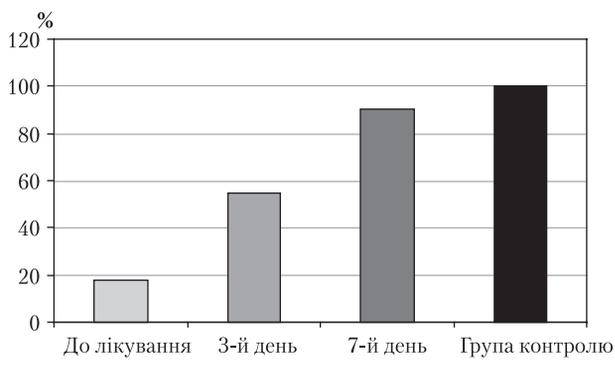


Рис. 1. Степінь гідратації шкіри під час застосування крему «Афлодерм»

доступністю, швидким початком дії та мінімальним місцевим побічним ефектом. Анатомофізіологічні особливості шкіри дітей потребують вибору ТГКС з високим профілем безпеки. Цим вимогам відповідає препарат «Афлодерм» — 0,05 % алклометазону дипропіонат, унікальний нефторований помірної дії кортикостероїд останнього покоління, що характеризується високою ефективністю та мінімальним розвитком побічних ефектів. Алклометазону дипропіонат активний тільки на рівні епідермісу та дерми і має фактично нульову біодоступність на відміну від гідрокортизону ацетату, що проходить «транзитом» крізь шари шкіри та має дуже високу біодоступність [5, 9]. «Афлодерм» рекомендований до застосування в дітей, хворих на стероїд-чутливі дерматози, на чутливих ділянках шкіри — обличчі, шиї та в складках, а також у пацієнтів зі стоншеною, зокрема і внаслідок вікових змін, та чутливою шкірою [2, 10].

Хоча «Афлодерм» належить до групи помірно сильних кортикостероїдів, за ефективністю він не поступається сильним кортикостероїдам, а за профілем безпеки — слабким кортикостероїдам (гідрокортизону). Так, за активністю препарат у 60 разів перевищує гідрокортизон та становить 2/3 активності бетаметазону валерату, причому ймовірність розвитку місцевих побічних ефектів у «Афлодерму» в 10 разів менша, ніж у клобетазолу пропіонату, в 5 разів менша, ніж у триамцинолону ацетоніду, та в 4 рази менша, ніж у бетаметазону валерату. Селективне зв'язування активної речовини «Афлодерму» — алклометазону дипропіонату — з кортикостероїдними рецепторами забезпечує високу місцеву ефективність, мінімальну системну дію та можливість тривалого застосування цього препарату [3, 6, 8].

Крім діючої речовини, до складу основи крему «Афлодерм» входить жироподібна речовина — м'який білий парафін та гумікрант — про-

піленгліколь з властивостями провідника. Ці речовини впливають на гідратацію шкіри і сприяють відновленню функцій епідермального бар'єра в пацієнтів з дерматозами, що є додатковим позитивним фактором терапії при алергійних дерматитах.

Таким чином, крем «Афлодерм», крім вираженої протизапальної дії, має зволожувальні властивості, що надзвичайно важливо для зовнішнього лікування хронічних запальних захворювань шкіри, які нерідко супроводжуються її сухістю.

Мета роботи — дослідити ступінь гідратації шкіри в дітей, хворих на стероїд-чутливі дерматози, під час застосування крему «Афлодерм».

### Матеріали та методи

Проведено клінічне дослідження впливу крему «Афлодерм» на гідратацію шкіри. В дослідженні взяли участь 30 пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення (21), алергійним дерматитом (6), екземою (2) та багатоформною ексудативною еритемою (1), вік хворих — від 1 до 18 років. Усім пацієнтам було призначено крем «Афлодерм» 2 рази на добу 7–14 днів залежно від нозології та строків зникнення клінічних виявів.

Ступінь гідратації шкіри визначали шляхом корнеометрії до лікування, на 3-й та 7-й дні терапії. Групу контролю становили практично здорові діти (10 осіб), ступінь гідратації шкіри в яких становив 100 %.

### Результати та обговорення

Результати дослідження продемонстрували виражений зволожувальний ефект крему «Афлодерм». Так, до лікування ступінь гідратації шкіри дітей основної групи становив у середньому 18 %, на 3-й день цей показник зріс до 55 %, на 7-й — до 92 %. У групі контролю ступінь гідратації шкіри дорівнював 100 % (рис. 1).

У процесі застосування крему «Афлодерм» у всіх пацієнтів оцінювали динаміку основних клінічних виявів (еритема, папули, лусочки/ексудація, екскоріації) та суб'єктивних критеріїв (свербіж, сухість шкіри).

Еритема, щільність папул, лущення шкіри, свербіж, екскоріації у більшості дітей зменшувалися з 3–5-го дня лікування та повністю зникли на 7-й день у хворих на алергійний дерматит, на 10–14-й день — у пацієнтів з atopічним дерматитом і екземою (рис. 2–5).

Усі хворі препарат переносили добре, побічної дії не виявлено.

### Висновки

Таким чином, крем «Афлодерм», крім вираженої протизапальної дії, властивий позитивний вплив

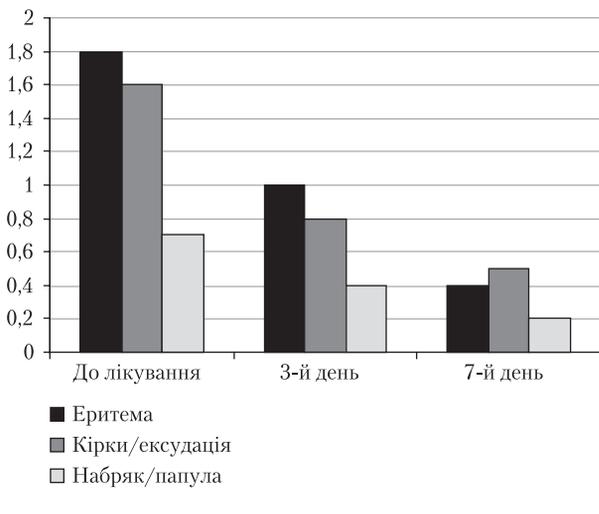


Рис. 2. Результати лікування кремом «Афлодерм»



Рис. 3. Хвора К., алергійний дерматит, до застосування крему «Афлодерм»



Рис. 4. Хвора К., 3-й день терапії кремом «Афлодерм»



Рис. 5. Хвора К., 5-й день терапії кремом «Афлодерм»

на гідратацію шкіри, що дає змогу успішно використовувати його в зовнішній терапії дітей різних вікових груп при дерматозах, які супроводжуються

сухістю шкіри. Завдяки наявності різних лікарських форм (крем, мазь) «Афлодерм» можна застосовувати на всіх стадіях захворювання.

### Список літератури

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 2.— С. 64—70.
2. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Оценка клинической эффективности современного стероида алклометазона дипропионата («Афлодерма») в наружной терапии атопического дерматита у детей // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 179—185.
3. Корсунская И.М., Невозинская З.А., Гусева С.Д. и др. Выбор тактики терапии аллергического контактного дерматита на лице // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 1 (48).— С. 90—93.
4. Курдина М.И. Опыт применения афлодерма на лице у больных различными дерматозами // Росс. журн. кожн.-венерол. болезней.— 2003.— № 3.— С. 41—44.
5. Торопова Н.П., Черкасова Л.А., Платонова И.Н. и др. Опыт применения препарата «Афлодерм» (алклометазона дипропионат) в детской дерматологической практике // Росс. журн. кожн.-венерол. болезней.— 2003.— № 3.— С. 39—40.
6. Kisiel K., Kaszuba A. Alclometasone dipropionate: properties and clinical uses // Advances in Dermatology and Allergology.— 2011.— Vol. 2.— P. 107—119.
7. Kobayashi H., Takahashi K., Mizuno N. et al. An alternative approach to Atopic Dermatitis: Part I-Case-Series Presentation // Evid Based Complement Alternat Med.— 2004.— Vol. 1 (1).— P. 49—62.
8. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0,05 % with hydrocortisone butyrate cream 0,1 % in the treatment of atopic dermatitis in children // J. Int. Med. Res.— 1983.— Vol. 11 (5).— P. 315—319.

9. Lehman P.A., Franz T.J. Pre clinical dermatology research, PRACS Institute, Ltd., Fargo, ND Flux; In Vitro Bioavailability of Topical Glucocorticoid Products; Stand report.— 2007.
10. Thornfeldt C., Cornell R.C., Stoughton R.B. The effect of alclometasone dipropionate cream 0,05 % on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of normal volunteers // J. Int. Med. Res.— 1985.— Vol. 13 (5).— P. 276—180.
11. Ference J.D., Last A.R. Choosing Topical Corticosteroids // Am. Fam. Physician.— 2009.— Vol. 79 (2).— P. 135—140.

Л.Д. Калюжная<sup>1</sup>, Л.В. Гречанская<sup>1</sup>, Е.Б. Миронюк<sup>2</sup>, В.В. Бойко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая кожно-венерологическая больница

## Оценка показателей гидратации кожи у детей, больных стероидчувствительными дерматозами, при использовании крема «Афлодерм»

Приведены результаты лечения 30 детей, больных стероидчувствительными дерматозами, кремом «Афлодерм» и описано его влияние на показатели гидратации кожи. Быстрое наступление клинического эффекта и повышение показателей гидратации кожи при лечении кремом «Афлодерм» позволяет широко использовать его для лечения детей, страдающих стероидчувствительными дерматозами с выраженной сухостью кожи.

**Ключевые слова:** гидратация, стероидчувствительные дерматозы, «Афлодерм», атопический дерматит, топические глюкокортикостероиды.

L.D. Kaluzhna<sup>1</sup>, L.V. Hrechanska<sup>1</sup>, O.B. Myronuk<sup>2</sup>, V.V. Boyko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Dermatology and Venereology Hospital

## Evaluation of skin hydration in children with steroid sensible dermatites in the treatment with cream «Afloderm»

The results of treatment of 30 children suffering from steroid sensible skin diseases with cream «Afloderm» and its effect on the hydration of the skin have been presented. Rapid clinical effect and improvement of skin hydration in treatment by cream «Afloderm» makes it possible to use it extensively in treatment of children with steroid sensible dermatoses and marked dry skin.

**Key words:** hydration, steroid sensible dermatoses, «Afloderm», atopic dermatitis, topical glucocorticosteroids. □

### 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

**Гречанська Лариса Василівна**, асист. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

**Миронюк Олена Борисівна**, зав. відділення Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні

**Бойко Вікторія Вікторівна**, клін. ординатор кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

## Сухість шкіри як результат дефекту шкірного бар'єра і методи її корекції

У роботі наведено результати дослідження клінічної ефективності крему «Локобейз Ріпеа» в комплексній терапії 28 хворих на atopічний дерматит та хронічну екзему. Отримано дані, які засвідчують ефективність і добру переносність препарату. Клінічного одужання досягнуто у 24 % пацієнтів з atopічним дерматитом і у 20 % пацієнтів з хронічною екземою, значного поліпшення — у 66 і 67 % відповідно, поліпшення — у 10 і 13 %, що дає підстави рекомендувати крем «Локобейз Ріпеа» для комплексної терапії atopічного дерматиту та хронічної екземи легкого і середнього ступеня тяжкості.

### Ключові слова

Атопічний дерматит, екзема, сухість шкіри, «Локобейз Ріпеа», ефективність.

Структурне і функціональне здоров'я шкіри багато в чому пов'язане з вмістом і розподілом у ній води. Сухість шкіри зумовлює її легку проникність для токсичних і сенсibiliзуювальних речовин, сприяє розвитку імунних порушень і формуванню алергійного запалення. Порушення гідратації рогового шару епідермісу є головною причиною патологічної десквамації епітелію і ксерозу. Оскільки корнеоцити є клітинами, позбавленими ядра, дерматологи до останнього часу не ставилися до рогового шару з належною увагою. Але з'ясувалося, що, впливаючи на роговий шар, можна не тільки домогтися косметичних ефектів, а й полегшити симптоми шкірного захворювання, поліпшити результати медикаментозного лікування і підвищити якість життя хворого [2, 3, 7].

Шкіра має дуже низьку проникність завдяки ліпідній плівці і щільній, кератинізованій текстурі її поверхневих шарів. З хімічної і фізичної точок зору роговий шар може бути представлений у вигляді багат шарового покриття, в якому клітини, укріплені кератиновим наповнювачем, схожі на черепицю, а міжклітинні ліпіди виконують роль «розчину», який утримує їх разом [10]. Ліпідний бар'єр складається з подвійного ліпідного шару, до складу якого входять кераміди, холестерол та його ефіри і вільні жирні кислоти. Цераміди — це сфінголіпіди, в яких залишок спирту сфінгозину або фітосфінгозину пов'язаний амідним зв'язком з негідроксиль-

ною,  $\alpha$ -гідроксильною або  $\omega$ -гідроксильною кислотою. Вони становлять 45–50 % ліпідного бішару і є найважливішим його компонентом. Другим за значущістю компонентом міжклітинного матриксу є холестерол. У ліпідних структурах рогового шару вміст холестеролу з урахуванням його ефірів становить близько 25 %. Молекули холестеролу вбудовуються між вуглеводневими ланцюгами керамідів, впливають на їх структурне розташування в ліпідному матриксі та роблять його стабільнішим і менш проникним. Вільні жирні кислоти (пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева) становлять 10–15 %. Від них, зокрема, залежить пластичність і плинність ліпідних шарів, а від довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (лінолева, ліноленова) — їх правильна просторова організація (формування бішарів). Ліпідні бішари відіграють ключову роль у формуванні водного бар'єра, запобігаючи трансепідермальній втраті води (ТЕВВ) і забезпечуючи водонепроникність епідермісу, тільки до того часу, поки вони зберігають упорядковану структуру. Якщо ця пропорція змінюється, ліпідний прошарок між роговими лусочками порушується і, як наслідок, порушується бар'єрна функція шкіри, волога випаровується інтенсивніше. Намагаючись запобігти надлишковій втраті вологи, шкіра сповільнює процес фізіологічної десквамації, і клітини починають накопичуватися на поверхні. Зовні це виявляється над-

лишковим лущенням, потовщенням рогового шару, сіруватим відтінком [10, 12].

Дисфункція епідермального бар'єра та зміна складу епідермальних ліпідів є основою патогенезу при багатьох захворюваннях: атопічному дерматиті, псоріазі, екземі, себорей, а також при деяких фізіологічних процесах. Наприклад, при атопічному дерматиті у шкірі порушений обмін жирних кислот, а при іхтіозі спостерігається зниження їх рівня. Внаслідок формується неповноцінний захисний гідроліпідний шар, що також призводить до траскутанної втрати води і полегшеного проникнення алергенів та іритантів. Проникнення алергенів у внутрішнє середовище організму зумовлює неминучість формування запальної реакції з клінічними виявами у вигляді шкірного захворювання або системної сенсibiliзації. Недостатність керамідів при цих захворюваннях, а також зміна рівня холестеролу і жирних кислот призводить до підвищення трансепідермальної втрати води, зменшення зчеплення кератиноцитів, активізації проліферативних процесів, гіперпродукції цитокінів, таких як інтерлейкіни 4 і 6. Таким чином, стає очевидним, що зміни в шкірі, які призводять до порушення ліпідного бар'єра, є одним з вагомих чинників, що зумовлює хронічний рецидивуючий перебіг дерматозів [6, 7, 9].

Зовнішня терапія, яка була і залишається обов'язковою і найважливішою складовою комплексного лікування хворих на дерматози, проводиться з урахуванням стадії захворювання, ступеня вираження клінічних виявів і локалізації вогнищ. Більшість пацієнтів, що звертаються по медичну допомогу на поліклінічному етапі, мають захворювання шкіри легкого та середнього ступенів тяжкості, а отже, терапія може бути обмежена застосуванням топічних засобів і методів. Альтернативою глюкокортикостероїдної зовнішньої терапії при хронічних дерматозах є застосування мазей і кремів, до складу яких входять індиферентні, редукувальні і протизапальні компоненти нестероїдної природи. Ці засоби використовуються для досягнення і підтримання контролю над захворюваннями, що супроводжуються сухістю шкіри, а також мають ефект збереження глюкокортикостероїдів [5, 7, 9].

Відновлювати і підтримувати порушений трансепідермальний бар'єр здатні далеко не всі зволожувальні та пом'якшувальні засоби. Окремо можна виділити косметичний засіб «Локобейз Ріпеа», розроблений компанією «Астеллас Фарма». У механізмі дії зволожувальних засобів можна виділити три основних етапи: дуже швидко (менше ніж 1 год) зменшення

ТЕВВ завдяки оклюзивним властивостям компонентів; проникнення у роговий шар епідермісу і заміщення дефіциту ліпідів, що формують шкірний бар'єр (менше ніж 6 год); проникнення в епідерміс глибше рогового шару, інтеграція ліпідів, ідентичних до тих, що містяться в шкірі, в ламелярні тільця зернистого шару (ефект триває від 6 до 24 год) [12]. Механізм дії більшості зволожувальних засобів забезпечує лише перших два етапи, тому через нетривалий час виникає необхідність у повторному їх застосуванні. Вплив препарату «Локобейз Ріпеа» послідовно реалізується в зазначених три етапи. Також до складу препарату входять речовини, які забезпечують різноспрямоване заповнення дефекту епідермального бар'єра. «Локобейз Ріпеа» — емульсія типу «вода в маслі» з високим (63 %) вмістом ліпідів. До складу препарату входять ліпіди, ідентичні ліпідам шкіри, і вільні жирні кислоти (олеїнова і пальмітинова) у співвідношенні 1 : 1 : 1, оптимальному для прискорення відновлення бар'єрної функції шкіри. Це є ключовою особливістю препарату, яка забезпечує тривалу (до 24 год) зволожувальну дію. «Локобейз Ріпеа» також містить вазелін, рідкий парафін і наночастинки твердого парафіну, які подовжують тривалість дії крему. Зазначені компоненти запобігають ТЕВВ. Крім того, наночастинки парафіну володіють здатністю матувати, що сприяє хорошему косметичному ефекту. Гліцерин у складі препарату забезпечує функцію зволоження шкіри, сорбітану олеат, віск з листя пальми карнауба, карбопол і триметамін — стабілізатори, що підтримують рівномірний розподіл частинок парафіну в емульсії і забезпечують оптимальний рівень рН. «Локобейз Ріпеа» не містить барвників, віддушок та консервантів, що мінімізує ризик розвитку алергійних реакцій. Відновлюючи гідроліпідну плівку на поверхні шкіри, «Локобейз Ріпеа» також запобігає викиду цитокінів, що запускають запальні процеси у разі пошкодження епідермального бар'єра [11]. Так, результати порівняльного дослідження ефективності препарату «Локобейз Ріпеа» у пацієнтів з атопічним дерматитом свідчать, що його застосування супроводжується відновленням бар'єрної функції шкіри, зменшенням виразності симптомів (сухості, лущення, свербіж, еритеми) і тяжкості хвороби через 4 і 8 тиж незаалежно від використання топічних кортикостероїдів, а постійне використання його при АД після усунення симптомів активного запалення дає змогу значно подовжити період ремісії і знизити стероїдне навантаження [2]. Таким чином, «Локобейз Ріпеа» можна рекомендувати хворим на АД як монотерапію або у поєднанні з протиза-

пальними топічними засобами в період загострення дерматозу та під час ремісії. Можливе використання цього препарату і при інших дерматозах, що супроводжуються сухістю шкіри (контактний дерматит, псоріаз, екзема, червоний волосяний лишай) [2, 5, 6, 8, 11].

Мета роботи — оцінити ефективність препарату «Локобейз Ріпеа» у дорослих пацієнтів з atopічним дерматитом та хронічною екземою.

### Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 28 пацієнтів: 16 — з АД (9 чоловіків і 7 жінок), 12 — з хронічною істинною екземою (7 чоловіків і 5 жінок). Вік учасників дослідження становив від 22 до 58 років. Тривалість захворювання на екзему — від 8 міс до 4 років, АД — від 2 до 9 років. Хворі скаржилися на висипання, сухість шкіри, свербіж різної інтенсивності. Для об'єктивної оцінки ступеня тяжкості клінічних виявів atopічного дерматиту та ефективності терапії було використано індекс SCORAD, значення якого становило  $(18,23 \pm 0,67)$  бала. Хворим на екзему на підставі клініко-морфологічної картини визначали початкові цифри індексу EASI. Початкове значення індексу EASI дорівнювало  $(16,64 \pm 0,93)$  бала. Всім хворим було призначено крем «Локобейз Ріпеа» як зовнішню монотерапію 2 рази на добу протягом 14 днів, а в подальшому 1 раз на добу на тлі комплексного лікування (десенсибілізувальні, дезінтоксикаційні, антигістамінні засоби) протягом 1 місяця. Через 4 тиж повторно визначали індекси EASI і SCORAD та на підставі отриманих даних оцінювали ефективність терапії. Критерієм ефективності лікування слугувало досягнення позитивних клінічних результатів у вигляді зменшення або повного зникнення висипки, ознак запалення та відчуття свербіжу. Клінічне одужання — повне розрішення шкірного процесу. Значне поліпшення — зменшення величини індексів EASI і SCORAD не менше ніж на 75 % порівняно з початковими даними, поліпшення — зменшення величини індексів менше ніж на 75 %, але більш як 25 % порівняно з початковими показниками, без змін — зниження менше ніж на 25 % або відсутність змін порівняно з початковими даними. Погіршення — погіршення стану шкіри порівняно з початковими даними [1]. Отримані

результати оброблено статистичними методами варіаційного аналізу з використанням пакета прикладних програм для статистичної обробки Excel 7 і Statistica 17.0 в малих вибірках з використанням середньоарифметичних значень і їх похибок за таблицею Стьюдента.

### Результати та обговорення

За результатами клінічного дослідження крему «Локобейз Ріпеа» в лікуванні хворих на atopічний дерматит та хронічну екзему були отримані дані, які засвідчують ефективність і хорошу переносність препарату. Індекс SCORAD у пацієнтів через 1 місяць терапії зменшився на 70 % щодо початкового показника і становив  $(12,77 \pm 0,54)$  бала. Використання препарату «Локобейз Ріпеа» у пацієнтів з atopічним дерматитом сприяло швидкому регресу шкірних висипань: на 6-й день лікування зменшився свербіж з подальшим припиненням у середньому на 12-й день. Виразність запалення в осередках зменшувалася з 5–6-го дня, тріщини, мікроерозії епітелізувалися на 5–7-й дні лікування. У пацієнтів з хронічною екземою індекс EASI зменшився на 69 % і через 1 місяць після початку лікування становив  $(11,49 \pm 0,82)$  бала. Запальна реакція в осередках зменшувалася з 7–8-го дня, тріщини, мікроерозії епітелізувалися на 7–9-й дні лікування, свербіж зменшувався на 8-й день з подальшим припиненням у середньому на 14-й день. У пацієнтів обох груп у динаміці не виявлено будь-яких патологічних змін, побічні реакції не простежувалися.

### Висновки

Досвід використання крему «Локобейз Ріпеа» в комплексній терапії atopічного дерматиту та хронічної екземи легкого і середнього ступенів тяжкості підтверджує його високу клінічну ефективність. Клінічного одужання досягнуто у 24 % пацієнтів з atopічним дерматитом і у 20 % пацієнтів з хронічною екземою, значного поліпшення — у 66 і 67 % відповідно, поліпшення — у 10 і 13 %. Рекомендовано схему застосування «Локобейз Ріпеа» у комплексній терапії atopічного дерматиту та хронічної екземи легкого і середнього ступенів тяжкості як зовнішню монотерапію: 2 рази на добу 14 днів, а в подальшому 1 раз на добу протягом 1 місяця.

## Список літератури

1. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии.— М.: Медицинская книга, 2004.— 165 с.
2. Болотная Л.А. Базовая наружная терапия и уход за кожей больных atopическим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 52—55.
3. Клименко В.А., Адарюкова Л.М. и соавт. Базисная терапия при atopическом дерматите с применением жирного крема «Клобаза» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 61—63.
4. Корсунская И.М., Лукашова Н.А., Невозинская З.А., Агафонова Е.Е. Результаты исследования эффективности негалогенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 101—105.
5. Монахов К.Н., Очеленко С.А. Применение увлажняющих средств при нарушении кожного барьера // Клин. дерматол. и венерол.— 2009.— № 1.— С. 74—79.
6. Перламутров Ю.Н., Мнацаканова Б.Ю., Ольховская К.Б. Крем локобейз рипеа в комплексной терапии больных различными дерматозами // Клин. дерматол. и венерол.— 2009.— № 6.— С. 60—66.
7. Притуло О.А., Горбенко А.В. Эмоленты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 2 (45).— С. 82—91.
8. Прошутинская Д.В., Текучева Л.В. Об эффективности применения наружных смягчающих и увлажняющих средств в терапии atopического дерматита у детей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 6.— С.115—122.
9. Хлебникова А.Н. Увлажняющие средства в терапии хронических дерматозов // Клин. дерматол. и венерол.— 2010.— № 4.— С. 32—38.
10. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. et al. Epidermal barrier Dys-function in Atopic Dermatitis // J. Invest. Dermatol.— 2009.— Vol. 129.— P. 1892—1908.
11. Kawashima M., Mizuno A. Usefulness of Locobase REPAIR for the treatment of dry skin found in atopical and xeroderma // J. Skin. Res.— 2002.— Vol. 1, N 4.— P. 338—346.
12. Loden M. The skin barrier and use of moisturizers in atopical dermatitis // Clin. Dermatol.— 2003.— N 21.— P. 145—157.

М.Р. Анфилова

*Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова*

## Сухость кожи как следствие дефекта кожного барьера и методы ее коррекции

В работе представлены результаты исследования клинической эффективности крема «Локобейз Рипеа» в комплексной терапии 28 больных atopическим дерматитом и хронической экземой. Получены данные, подтверждающие эффективность и хорошую переносимость препарата. Клиническое выздоровление отмечено у 24 % пациентов с atopическим дерматитом и у 20 % пациентов с хронической экземой, значительное улучшение — у 66 и 67 % соответственно, улучшение — у 10 и 13 %, что позволяет рекомендовать крем «Локобейз Рипеа» для комплексной терапии atopического дерматита и хронической экземы легкой и средней степени тяжести.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, экзема, сухость кожи, «Локобейз Рипеа», эффективность.

M.R. Anfilova

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

## Dryness of the skin resulting from a defect of the skin barrier and methods of its correction

The paper presents the results of a study of clinical efficacy of «Locobase Repair» cream in the complex treatment of 28 patients with atopical dermatitis and chronic eczema. Data were obtained, confirming the efficacy and good tolerability of the preparation. After treatment, clinical improvement was observed in 24 % patients with atopical dermatitis and 20 % patients with chronic eczema, a significant improvement — in 66 and 67 % respectively; improvement — in 10 and 13 % patients, which allows recommending cream «Locobase Repair» for the complex treatment of atopical dermatitis and chronic eczema of mild to moderate severity.

**Key words:** atopical dermatitis, eczema, dry skin, «Locobase Repair», efficiency. □

### Дані про автора:

**Анфілова Марина Родіонівна**, к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова  
21050, м. Вінниця, вул. Грушевського, 46  
E-mail: m\_anfilova@ukr.net

Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

## Современные возможности наружной терапии псориаза

Представлены данные о важности применения топических глюкокортикостероидов для наружной терапии псориаза, механизм их действия, акцентировано внимание на правильности выбора топического препарата. Показана клиническая эффективность использования мометазона фуората и его комбинации с салициловой кислотой в лечении обычного псориаза.

### Ключевые слова

Псориаз, топические глюкокортикостероиды, лечение, эффективность, мометазона фуорат, салициловая кислота.

Псориаз — один из наиболее частых хронических воспалительных дерматозов, привлекающий внимание исследователей в связи со значительной распространенностью, недостаточной изученностью этиологии и патогенеза, несовершенством методов лечения [5, 8, 23]. Пристальный интерес к вопросу псориаза обусловлен не только высоким удельным весом среди кожных заболеваний, но и учащением тяжелых форм, нередким сочетанием с другими иммуноопосредованными заболеваниями, резистентностью к традиционной терапии [1, 19].

Различные экзогенные и эндогенные факторы приводят к нарушению процесса пролиферации и апоптоза кератиноцитов при псориазе и, как следствие, к незавершенной кератинизации эпидермиса на фоне повышенной митотической активности клеток базального слоя, что некоторые исследователи расценивают как гиперпластический процесс, происходящий на фоне активации Т-хелперов [10, 23]. Гиперактивное состояние клеточного звена иммунитета в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами является ключевым моментом иммунопатогенеза псориаза, приводящим к развитию клинических проявлений заболевания [9]. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 12, ФНО- $\alpha$  и др.),

хемокинов, ростовых факторов и адгезионных молекул (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, ICAM 1 и др.) активированными Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами [3, 22].

В последнее десятилетие подходы к лечению псориаза существенно изменились за счет внедрения новых технологий, позволяющих достичь длительной ремиссии и быстро уменьшить выраженность основных симптомов дерматоза [6, 25]. Предложены четкие критерии эффективности терапии, или индикаторы качества лечения, с помощью которых можно определить лечебную тактику для конкретного пациента, корректировать терапевтический алгоритм. Основными технологическими направлениями лечения псориаза являются лечебный режим, базисная и топическая терапия, фототерапия, системная терапия и дополнительные методы лечения.

Лечение псориаза и других дерматозов трудно представить без применения наружных средств. Терапия псориаза преследует цели: подавление пролиферации, нормализация нарушенной дифференцировки эпителиоцитов, противовоспалительное действие, а также направленная на уменьшение частоты рецидивов, максимальное продление ремиссий, социальную реабилитацию больного [6, 27]. В большинстве случаев обострения имеют нетяжелый характер и подлежат, как правило, лечению с использова-

нием преимущественно средств наружного лечения. При тяжелых формах заболевания проводится комплексное лечение с применением фототерапии, иммуносупрессоров, биологических агентов [5, 25].

Для наружной терапии псориаза имеется большое количество средств, общепризнанным является выбор с учетом стадии, тяжести заболевания, локализации очагов поражения, формы препарата. Использование смягчающих средств является частым, но недостаточно эффективным методом лечения псориаза. Только у одной трети пациентов зуд, болезненность, покраснение, шелушение незначительно уменьшаются после применения этих лечебных средств. Резорбционная токсичность антраценовых препаратов (цигнолин, цигнодерм, дитранол) на большой площади, раздражение видимо здоровой кожи сузили спектр показаний к их применению, поэтому используются при ограниченном процессе, застарелых бляшках, в стационарной стадии дерматоза.

Среди многообразия средств наружной терапии кортикостероидные препараты сегодня являются наиболее востребованными в силу скорости развития и активности противовоспалительного действия [6, 24]. Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) отличаются как по действующему веществу, так и лекарственной форме, которые непосредственно определяют степень противовоспалительного эффекта, глубину проникновения в кожу и соответственно выбор препарата для лечения того или иного заболевания. Эффективность кортикостероидных средств подтверждена результатами рандомизированных клинических испытаний [26, 27]. Умеренно и сильного действия кортикостероидные кремы и мази при псориазе оказывают эффект быстрее кальципотриола, антралина и намного удобнее в использовании для пациентов.

ТГКС — это патогенетическая терапия первой линии при легком или среднетяжелом поражении кожи, только при отсутствии клинического эффекта от монотерапии или их комбинаций рассматривается возможность других видов лечения [13, 21]. Для большинства пациентов с ограниченной формой бляшечного псориаза этот вариант терапии, при условии элиминации основных триггерных факторов, единственно необходим. Монотерапия ТГКС используется редко, чаще комбинируется со средствами базисной терапии, производными витамина D3.

Противовоспалительный эффект ТГКС в коже достигается различными путями, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами ГКС. Суть механиз-

ма состоит в том, что гормон-рецепторный комплекс, проникая в ядро клетки-мишени кожи, увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, которые ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы А2. Это приводит к уменьшению высвобождения из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и образованию из нее медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов. Препараты этой группы тормозят синтез различных провоспалительных цитокинов, а также миграцию эозинофилов и пролиферацию Т-лимфоцитов, способствуют уменьшению сосудистой проницаемости и оказывают сосудосуживающий эффект. Антипролиферативное действие ТГКС связано с торможением синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК, в иммунокомпетентных клетках базального слоя эпидермиса и фибробластах дермы [17, 28, 30].

В настоящее время для лечения больных псориазом чаще всего используют ТГКС третьего и четвертого поколений, представленные обширным количеством преимущественно галогенизированных стероидов и обладающие умеренным, сильным или очень сильным противовоспалительным действием. Именно эти препараты демонстрируют самые высокие уровни доказательности терапевтической эффективности при псориазе (согласно результатов клинических рандомизированных исследований). Средства характеризуются различным профилем безопасности, поэтому необходимо в первую очередь ориентироваться на терапевтические индексы ТГКС, то есть соотношение пользы и риска (эффективность/безопасность). ТГКС с относительно высокими терапевтическими индексами являются мометазона фуруат, гидрокортизона бутират, метилпреднизолона ацепонат, предникарбат [16, 21, 24]. Принимая во внимание природу псориаза как длительного рецидивирующего заболевания, необходимо подходить к терапии ТГКС осторожно, оптимизировать лечебные режимы, выбирать препарат соответствующей активности.

Выраженный клинический эффект при псориазе отмечен у препарата «Молескин®» (крем и мазь мометазона фуруат 0,1 %, «Фармак», Украина), действующим веществом которого является мометазона фуруат, обладающий противовоспалительным, антипролиферативным, антиэкссудативным и противозудным действием.

«Молескин®» соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным ГКС для наружной терапии в отношении их эффективности и безопасности. «Молескин®» содержит нефторированный ГКС с преимущественно вне-

геномним механізмом діяння (не затрагує клітинну ДНК).

Способність швидко і пролонговано блокувати синтез провоспалительних цитокінів і зменшувати вираженість запалення, відсутність значимого впливу на колагеновий синтез, низький рівень абсорбції обумовлені структурою молекули мометазона з групою хлору в 9-й і 21-й позиціях і боковою ланкою фууроату. Бокове розташування фууроату 17 — структурна модифікація, надаюча унікальність препарату «Молескін®» серед інших ГКС. Довготривале виражене гальмування процесу запалення за рахунок «удержання» в ліпофільних структурах шкіри обумовило можливість застосування «Молескіна®» один раз в добу [7].

Відмінною особливістю «Молескіна®» є висока безпека: застосування препарату у значущої кількості хворих не супроводжалося побічними ефектами, клінічно і морфологічно не зафіксовано жодного випадку атрофії шкіри навіть при тривалому нанесенні (до 3 тижнів) на ділянки, піддані атрофії. Крім того, проникнення препарату і його метаболітів з шкіри в кров незначуще, час напівжиття короткий, а зв'язування з транскуртином суттєве, що визначає практичне відсутність системних побічних ефектів [20, 32].

В контрольованих клінічних дослідженнях виявлено високу ефективність мометазона фууроату, переважає гідрокортизон, дексаметазон і бетаметазон за здатності блокувати утворення цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО-α) при лікуванні хронічних запальних дерматозів, зокрема псоріазу у дорослих і дітей [11, 12, 13, 17, 29, 31]. Відмічено, що ефективність мометазона фууроату при одноразових щоденних застосуваннях переважає такову інших фторсодержащих ГКС, застосовуваних 2—3 рази в добу. Препарат швидко всмоктується і не залишає жирного блиску на шкірі, не пачкає одяг. Зафіксовано значущу клінічну ефективність, гарну переносимість фотолізування з використанням середньохвильового ультрафіолетового випромінювання вузького спектра і крему 0,1 % мометазона фууроату при обмежених формах псоріазу [13].

Високою перевагою препарату «Молескін®» можна вважати наявність двох лікарських форм (0,1 % крем, 0,1 % мазь), що визначає можливість застосування на різних стадіях запального процесу різної локалізації. Обидві форми мають гарну основу, зберігають рН шкіри. Мазь сприяє оптимальному про-

никненню лікарського речовини в шкіру, не містить алергенів. Крем завдяки складу, створеному за типом «масло в воді», концентрується в верхніх шарах епідермісу, дозволяє легко купувати гострі запальні процеси. Завдяки основі крем можна застосовувати замість примочок. Відсутність фтору забезпечує безпеку застосування в педіатричній і геріатричній практиці.

При псоріазі (з урахуванням стадії, клінічної форми, локалізації процесу) переважно застосовують комбіновані препарати, що містять, крім стероїдних гормонів, салицилову кислоту, яка має кератолітичний, зволожуючий, антисептичний ефект, посилює ефект кортикостероїда. В Україні застосовують мазь і лосьйон «Дипросалік», мазі «Бетасалік-КМП» і «Лоринден А», що містять 3 % салицилової кислоти і фторировані стероїди.

При псоріазі доведено свою клінічну ефективність комбінований препарат, що містить мометазона фууроат 0,1 % і салицилову кислоту 5 % (мазь «Молескін С®», «Фармак»), який має протизапальний, кератолітичний, судосуживаючий і протизудний ефект. Кератолітик в складі препарату значущо підвищує його терапевтичний ефект при дерматозах, уражаючих ділянки товстої шкіри (ладони, стопи) і супроводжуваних порушенням процесів кератинізації. Салицилова кислота шляхом розчинення міжклітинного зв'язуючого речовини епідермоцитів сприяє десквамації корнеоцитів, не призводить до якісних або кількісних змін у структурі життєздатного епідермісу, збільшує можливість активного проникнення стероїда в шкіру. Маючи гігроскопічність, салицилова кислота притягує воду з субепідермальних шарів, надаючи зволожуючий і мацеруючий ефект на епідерміс, що також значущо підвищує його проникність. Салицилова кислота сприяє відновленню природної кислотної реакції шкіри, перешкоджає розвитку бактеріальної і грибкової флори, тим самим зменшує ризик розвитку небажаних інфекційних ускладнень. Крім того, салицилова кислота має в певній мірі протизудний ефект. Мінімальна системна абсорбція запобігає ризику виникнення побічних ефектів і ускладнень.

Показаннями для призначення мазі «Молескін С®» є звичайний псоріаз легкої і середньої тяжкості течії, атопічний і себорейний дерматит, що характеризуються запаленням

лительными явлениями и гиперкератозом. Нет сведений о безопасности и эффективности применения препарата у детей до 12 лет. Как и при назначении других ТГКС, необходимо принимать соответствующие меры предосторожности в случаях применения мази на большие участки кожи или предполагаемого длительного использования. Мазь «Молескин С®» не предназначена для нанесения на лицо, в области крупных складок.

Динамика показателей дерматологической шкалы клинических симптомов по выраженности эритемы, инфильтрации, шелушения отражает выраженное снижение (почти в три раза) активности воспалительных симптомов у больных экземой, псориазом, кератодермией к концу лечения комбинацией мометазона фууроата 0,1 % и салициловой кислоты 5 % [4]. После проведенной терапии у больных псориазом отмечено снижение PASI более чем в 4 раза, у 44,5 % больных достигнуто практически полное клиническое излечение, у 33,3 % — значительное улучшение с регрессом высыпаний на 60–70 %, у остальных 22,2 % — улучшение (уменьшение симптомов воспаления на 30–40 %) [2, 18]. Следует отметить, что заметная положительная динамика по всем оцениваемым критериям наблюдалась уже в первую неделю лечения и терапевтический эффект увеличивался в процессе терапии. В течение 7–10 дней очаги полностью очищались от гиперкератотических наслоений и скопления чешуек, быстро заживали трещины и эпителизовались эрозии. Побочные эффекты, требующие отмены препарата, не отмечены. Пациенты высоко оценили текстуру препарата, быструю впитываемость, отсутствие запаха и высокую терапевтическую эффективность. При этом уровень качества жизни у больных псориазом повысился в несколько раз [15, 18]. Результаты клинического, светооптического и электронно-микроскопического исследований, полученные у 45 больных псориазом, показали преимущества комплексного метода лечения, включающего «Молескин С®», по сравнению с традиционным [8].

Сравнение комбинированного препарата бетаметазона и салициловой кислоты («Дипросалик»), монопрепарата мометазона фууроата («Молескин®») и комбинированного препарата мометазона фууроата и салициловой кислоты («Молескин С®») позволило установить оптимальный клинический эффект с нормализацией иммунных показателей при использовании комбинации мометазона фууроата и салициловой кислоты [14]. Мазь «Молескин С®» способствовала исчезновению зуда более чем у одной трети больных, уменьшению степени тяжести процес-

са у всех больных к концу 2-й недели терапии, тогда как при использовании мази «Дипросалик» и крема «Молескин®» зуд исчез соответственно у 11,8 и 12,5 % пациентов, тенденция к улучшению течения дерматоза отмечена у 30 % больных, в лечение которых включали наружно бетаметазона дипропионат в комбинации с салициловой кислотой.

На 30-й день лечения топическими препаратами с мометазона фууроатом дерматологический процесс разрешился полностью у 100 % больных («Молескин С®») или у 80 % больных («Молескин®»), индекс PASI составил соответственно 2,4 и 3,7 балла. При использовании комбинированной мази, содержащей бетаметазон и салициловую кислоту, к концу лечения у всех больных прекратился периферический рост элементов, но признаки полного регресса не выявлены, индекс тяжести патологического процесса составил 7,9 балла.

## Выводы

Наилучший эффект у больных псориазом при применении препарата «Молескин С®» определялся разными противовоспалительными механизмами действия каждого лекарственного вещества, которые взаимно потенцируют действие друг друга.

Позитивный иммунотропный эффект при использовании препарата в комплексном лечении псориаза проявлялся нормализацией абсолютного числа CD8, CD95-клеток, относительного числа клеток с маркерами ранней позитивной активации, соотношения CD71/CD95 и CD25/CD95, а также уровня продукции ФНО- $\alpha$  моноцитами.

Таким образом, применение топических препаратов «Молескин®», «Молескин С®» в виде моно- или комплексной терапии позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта у больных обычным псориазом. В случаях преобладания явлений гиперемии, инфильтрации, экссудации предпочтительно назначение монопрепарата мометазона «Молескин®», при гиперкератозе, сухости и шелушении — комбинированного препарата мометазона фууроата и салициловой кислоты «Молескин С®».

Обоснованность применения ТГКС, а также правильность выбора конкретного препарата во многом определяют успех лечения. Использование комбинированных препаратов нефторированных ГКС и кератолитических средств открывает новые перспективы в терапии и значительно расширяет возможности реабилитации больных псориазом и другими стероидчувствительными дерматозами.

**Список литературы**

1. Баткаев Э.А., Абрамова Т.В. К вопросу о патогенетических механизмах пролиферативных процессов при псориазе // Вестн. последипломн. образования.— 2006.— № 2.— С. 56—58.
2. Белоусова Т.А. Эффективность мази Элоком-С у больных воспалительными дерматозами ладонно-подошвенной локализации // Русск. мед. журн.— 2006.— № 5.— С. 357—360.
3. Кагунина О.Р. Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза: обзор // Вестн. дерматол., венерол.— 2009.— № 5.— С. 43—48.
4. Кочергин Н.Г. Клиническая эффективность и безопасность мази мометазона фуруата 0,1 % и кислоты салициловой 5 % (Элокома С) при псориазе и атопическом дерматите. Российское многоцентровое исследование // Клин. дерматол., венерол.— 2004.— № 4.— С. 85—88.
5. Кочергин Н.Г. Псориаз: современные представления и перспективы // Мед. вестн.— 2007.— № 5.— С. 9—11.
6. Кочергин Н. Современная наружная терапия псориаза // Врач.— 2008.— № 1.— С. 38—42.
7. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Світовий досвід застосування «Елокому» в дерматологічній практиці // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2.— С. 51—53.
8. Криницица Ю.М., Феоктистова Е.А. Патогистологические изменения в коже больных псориазом при лечении современными наружными стероидами // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 45—47.
9. Кубанова А.А. Имунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии: обзор // Вестн. дерматол., венерол.— 2010.— № 1.— С. 35—47.
10. Охлопков В.А. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестн. дерматол., венерол.— 2010.— № 4.— С. 33—39.
11. Лысенко О.В., Теплова С.Н., Прокофьева В.В. Мометазон фуруат при лечении псориаза // Клин. дерматол., венерол.— 2005.— № 4.— С. 46—49.
12. Панкратов В.Г. Элоком (мометазон фуруат) в лечении острых и хронических воспалительных и аллергических дерматозов // Рецепт.— 2009.— № 4 (66).— С. 117—124.
13. Перламутров Ю.Н. Комплексная терапия ограниченных форм псориаза // Клин. дерматол., венерол.— 2007.— № 5.— С. 61—64.
14. Прокофьева В.В. Клинико-иммунологические особенности и эффект противовоспалительных препаратов топического действия при псориазе: Автореф. дис. канд. мед. наук.— Челябинск, 2006.— 15 с.
15. Самсонов В.А., Федоров С.М., Надгериева А.А. Терапия псориаза элокомом С // Вестн. дерматол., венерол.— 2004.— № 6.— С. 48—49.
16. Степаненко В.І., Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Горбенко О.В. Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій наукової доказової інформації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 56—65.
17. Чурыюканов А.Н., Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности // Клин. дерматол., венерол.— 2004.— № 3.— С. 106—110.
18. Филимонкова Н.Н., Чуверова К.А., Ян И.А. Наружная терапия больных псориазом // Клин. дерматол., венерол.— 2009.— № 2.— С. 51—53.
19. Ayala F., Ayala E. Clinical aspects and comorbidities of psoriasis // J. Rheumatol. Suppl.— 2009.— Vol. 83, N 6.— P. 19—20.
20. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid. Mometasone furoate // Immunopharmacol. Immunotoxicol.— 1991.— Vol. 13, N 3.— P. 251—261.
21. Del Rosso J., Friedlander S.F. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 53, N 8.— P. 50—58.
22. Enerback Ch. Soluble biomarkers in psoriasis // Eur. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 21, N 6.— P. 844—850.
23. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet.— 2007.— Vol. 21, N 370.— P. 263—271.
24. Laws P.M., Young H.S. Topical treatment of psoriasis // Expert. Opin. Pharmacother.— 2010.— Vol. 11, N 12.— P. 1999—2009.
25. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // Nature.— 2011.— Vol. 451, N 8.— P. 866—873.
26. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies // J. Am. Acad. Dermatol.— 2009.— Vol. 60, N 4.— P. 643—659.
27. Nast A., Kopp I., Augustin M. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version) // Arch. Dermatol. Res.— 2007.— Vol. 299, N 3.— P. 111—138.
28. Prakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // Drugs.— 1998.— Vol. 55, N 1.— P. 145—163.
29. Rosenthal D., Duke E.A. Clinical investigation of the efficacy and safety of mometasone furoate ointment 0,1% vs betamethasone valerate ointment 0,1% in treatment of psoriasis // Curr. Ther. Res.— 1988.— Vol. 5, N 7.— P. 790—793.
30. Schafer-Korting M., Kleuser B., Ahmed M. et al. Glucocorticoids for human skin: New aspects of the mechanism of action // Skin. Pharmacol. Physiol.— 2005.— Vol. 18, N 2.— P. 103—114.
31. Viglioglia P., Jones M., Peet S. Once-daily 0,1 % mometasone furoate cream versus 0,1 % betametasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses // Int. J. Med. Res.— 2004.— Vol. 6, N 3.— P. 231—235.
32. Wacha F., Bosserhoff A., Kurzydym U. et al. Effect of mometasone furoate on human keratinocytes and fibroblasts in vitro // Skin. Pharmacol. Skin. Pysiol.— 1998.— Vol. 11, N 8.— P. 43—51.

Л.А. Болотна

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України*

## Сучасні можливості зовнішньої терапії псориазу

Наведено дані про важливість використання топічних глюкокортикостероїдів для зовнішньої терапії псориазу, механізм їх дії, акцентовано увагу на правильності вибору топічного препарату. Показано клінічну ефективність застосування мометазону фуруату та його комбінації із салициловою кислотою в лікуванні звичайного псориазу.

**Ключові слова:** псориаз, топічні глюкокортикостероїди, лікування, ефективність, мометазону фуруат, салицилова кислота.

L.A. Bolotnaya

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine*

## Modern possibilities for topical treatment of psoriasis

The data are presented on the importance of use of topical corticosteroids for topical treatment of psoriasis, the mechanism of their action is described, the correctness of the choice of topical medication is emphasized. Clinical effectiveness of mometasone furoate in combination with salicylic acid in the treatment of common psoriasis is shown.

**Key words:** psoriasis, topical glucocorticosteroids, treatment, efficiency, mometasone furoate, salicylic acid. □

---

**Дані про автора:**

**Болотна Людмила Анатоліївна**, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Тел. (050) 325-59-28

В.В. Короленко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Клобетазолу пропіонат як препарат вибору для лікування стероїд-резистентних дерматозів

Стаття присвячена ролі препаратів глюкокортикостероїдних гормонів у лікуванні запальних дерматозів. Наведено чинні класифікації глюкокортикостероїдних препаратів і методики їх використання залежно від лікарської форми препарату та відповідно до гостроти й динаміки запального процесу шкіри. Докладніше висвітлено фармакологічні властивості клобетазолу пропіонату як представника ультраактивних топічних стероїдів.

### Ключові слова

Глюкокортикостероїдні гормони, клобетазолу пропіонат, дерматози, лікарська форма препарату.

Глюкокортикостероїдні гормони (ГКС) належать до найпоширеніших лікарських засобів для лікування низки запальних дерматозів. Місцево (топічне) застосування глюкокортикостероїдних препаратів, які здатні справляти потужний позитивний вплив на різні ланки патогенезу багатьох дерматозів, дає змогу діяти безпосередньо на вогнища ураженої тканини й у такий спосіб купірувати запальний процес у шкірі, не застосовуючи системного лікування. У 1952 р. вперше був застосований препарат гідрокортизону, і з того часу топічні кортикостероїди стали основними препаратами для лікування запальних дерматозів. Водночас навіть при місцевій гормональній терапії потрібна певна обережність через можливий розвиток побічних ефектів і резистентності до традиційних лікарських засобів [8, 11].

Успіх лікування в разі призначення топічних ГКС багато в чому визначається правильністю вибору препарату й адекватністю використання його лікарських форм у кожному конкретному випадку. Вибір кортикостероїдного засобу на тлі зростання надходження на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів іноді уявляється для практичного лікаря досить складним завданням, що вимагає постійного поповнення спеціальних знань.

Ось чому сьогодні так важлива проблема дерматології — лікування резистентних до ГКС дерматозів. За чутливістю до стероїдної терапії

дерматози можна умовно поділити на три групи: найбільш чутливі, мало чутливі та найменш чутливі (табл. 1) [6].

Лікування останньої групи становить проблему під час застосування найпоширеніших на сьогодні глюкокортикостероїдних препаратів. Ця проблема поглиблюється в разі призначення препаратів ГКС з недостатньою силою дії — як у випадках самолікування, так і в разі неправильного вибору засобу. При цьому іноді препарат застосовується тривалий час, що може призвести до підвищеного ризику появи побічних ефектів, а бажаного позитивного результату так і не досягають. Тому правильний вибір препарату ГКС за силою дії під час складання плану лікування стероїд-резистентного дерматозу набуває вирішального значення.

Існує кілька класифікацій ГКС за силою дії. Відповідно до прийнятої в нас європейської класифікації АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) топічні ГКС за силою дії поділяють на 4 класи (табл. 2) [2]. Саме код АТС вказується в інструкції до застосування препарату.

Препарати гідрокортизону ацетату, що належать до першої групи ГКС та володіють найбільш м'якою дією, у наш час у дерматологічній практиці майже не застосовуються. Значно частіше використовують топічні препарати преднізолону, що належать до другої групи й мають середній за ступенем виразності ефект. Третя й

Таблиця 1. Ступінь ефективності місцевих кортикостероїдів за різних захворювань шкіри

Найбільш чутливі	Мало чутливі	Найменш чутливі (резистентні)
Гострі запальні процеси, зокрема:	Обмежений псоріаз	Підошовний псоріаз
Алергійний контактний дерматит	Себорейний дерматит	Дискоїдний червоний вовчак
Атопічна екзема	Червоний плескатий лишай	Гіпертрофічний червоний плескатий лишай
Дископодібна екзема	Хронічний пухирцевий лишай	Кільцеподібна гранульома
Кропив'янка	Підгострий шкірний червоний вовчак	Гіпертрофічні рубці
Пелюшковий дерматит	Кропив'янка (після укусів комах)	Келоїд

четверта групи представлені великою кількістю переважно галогенізованих топічних ГКС, що володіють помірною, сильною або дуже сильною протизапальною дією у зв'язку з поганою черезшкірною адсорбцією. Практичні лікарі досить часто призначають препарати цієї групи, проте іноді забувають або ігнорують деякі особливості механізму дії галогенізованих стероїдів, що найчастіше призводять до небажаних побічних явищ, які у свою чергу можна поділити на місцеві, тобто ті, що виникають у місці аплікації, і

системні, унаслідок проникнення препарату в системний кровоплин [1].

Водночас зручнішою є американська класифікація, яка поділяє препарати ГКС на 7 класів: від 1-го (препарати максимальної сили дії) до 7-го (препарати мінімальної сили дії) (табл. 3) [1].

Варто зазначити, що велике значення в оцінці активності топічного препарату відіграє його основа. Ми обговорювали питання про вплив лікарської форми препарату на концентрацію активної речовини в шкірі, яка в цій класифіка-

Таблиця 2. Європейська класифікація ГКС

Сила дії	Міжнародна фармацевтична назва
Слабкі	Гідрокортизону ацетат 0,1 %, 0,25 %, 1 %, 5 %
	Преднізолон 0,25 %
	Клобетазону бутират 0,1 %
Помірні	Мазипредону гідрохлорид 0,25 %
	Триамцинолону ацетонід 0,1 %
	Флуметазону півалат 0,02 %
	Флуоцинолону ацетонід 0,025 %
Сильні	Флуокортолон 0,025 %
	Бетаметазону дипропіонат 0,1 %
	Бетаметазону валерат 0,1 %
	Гідрокортизону бутират 0,1 %
	Мометазону фураат 0,1 %
	Метилпреднізолону ацепонат 0,1 %
	Галометазону моногідрат 0,005 %
Будесонід 0,025 %	
Дуже сильні	Дексаметазон 0,025 %
	Клобетазолу пропіонат 0,1 %
	Хальцинонід 0,1 %

Таблиця 3. Американська класифікація ГКС

Ступінь активності	Лікарські засоби
Клас 1 (дуже сильні, ультраактивні)	Клобетазолу пропіонат 0,05 % мазь, крем; бетаметазону дипропіонат 0,05 % мазь, крем
Клас 2 (сильні)	Мометазону фураат 0,1 % мазь; дезоксиметазон 0,25 % крем, мазь, гель; триамцинолону ацетонід 0,5 % мазь
Клас 3 (сильні)	Бетаметазону валерат 0,01 % мазь; флутиказону пропіонат 0,005 % мазь; триамцинолону ацетонід 0,1 % мазь; триамцинолону ацетонід 0,5 % крем
Клас 4 (середньої сили)	Флуоцинолону ацетонід 0,025 % мазь; мометазону фураат 0,1 % крем, лосьйон; триамцинолону ацетонід 0,1 % мазь; метилпреднізолону ацепонат 0,1 % крем, мазь, мазь жирна, емульсія
Клас 5 (середньої сили)	Бетаметазону валерат 0,01 % крем; гідрокортизону бутират 0,1 % крем, мазь; флуоцинолону ацетонід 0,025 % крем, лінімент, гель; флутиказону пропіонат 0,005 % крем
Клас 6 (середньої сили)	Алклометазону дипропіонат 0,05 % мазь, крем
Клас 7 (слабкі)	Гідрокортизон, 0,5 %, 1 %, 2,5 % мазь; преднізолон 0,5 % мазь; флуметазон 0,02 % крем, мазь; метилпреднізолон, 1 %

ції має пряме практичне значення. Так, 0,1 % мазь мометазону фууроату позиціонується як сильний топічний ГКС 2-го класу, тимчасом як мометазону фуурат у формі 0,1 % крему й лосьйону заратований до препаратів середньої сили 4-го класу.

Також важливо, що лікарські форми для зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційовано — залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри (табл. 4).

Стандартні мазі на жировій основі при гострих ексудативних виявах дерматозів найчастіше призводять до ще більшого загострення запального процесу, а застосування крему або мазі на гідрофільних основах при сухих дерматозах з явищами луцнення й ліхенізації не має вираженої дії.

Лікарська основа сама по собі забезпечує лікувальні властивості препарату. Зокрема, гідрофільна основа, володіючи високою гіперосмолярною активністю й не ушкоджуючи здорові тканини, вибірково поглинає ексудат, обмежує всмоктування ГКС, концентруючи їхню дію безпосередньо у вогнищі ураження. Гідрофобні ж основи відомі як гарні провідники ГКС. Таким чином, у гострій фазі запалення варто призначати препарати з гідрофільною основою, у хронічній — з гідрофобною [8].

Лікування може виявитися неефективним через використання занадто малих доз препарату ГКС. У разі надлишкового використання препарату, неправильного його нанесення щодо вогнища ураження можуть розвинути побічні ефекти [2, 8].

Успіх чи невдача терапії значною мірою залежать від вибору топічного ГКС відповідної сили дії. Найістотніші чинники, які при цьому слід брати до уваги, це діагноз, локалізація, вік і фінансові ресурси пацієнта. Для адекватного контролю за деякими висипаннями, такими як при нумулярній екземі й дискоїдному червоному вовчаку, потрібне застосування кортикостероїдів 1-го або 2-го класу. При себорейному дерматиті ефективні кортикостероїди 5–7-го класів. Дерматит на повіках доцільніше лікувати кортикостероїдами 5–7-го класів. Для долонь і підшов потрібні кортикостероїди 1–3-го класів, оскільки товщина шкіри знижує їх ефективність [8].

Пацієнти, які не реагують на терапію протягом 2 тиж, потребують детального огляду для переоцінки їх стану.

Зазвичай препарат наноситься на чисту шкіру тонким шаром 1–2 рази на день (залежно від властивостей ГКС), не слід масажувати шкіру й сильно втирати препарат.

Для попередження виникнення резистентності до стероїдної терапії доцільно застосовувати метод низхідної терапії: лікування починають із сильних ГКС (7 днів), потім знижують або

Таблиця 4. Послідовність застосування лікарських форм для зовнішньої терапії залежно від гостроти та динаміки запального процесу шкіри

Характер запального процесу	Лікарська форма
Гостре запалення з мокнуттям	примочки аерозолі волого-висихаючі пов'язки
Гостре запалення без мокнуття	примочки водні бовтанки креми присипки пасти аерозолі
Підгостре запалення	креми пасти присипки мазі
Хронічне неспецифічне запалення	мазі зігрівальні компреси
Виражена інфільтрація та ліхеніфікація вогнища запалення	мазі креми з біологічно активними речовинами та вітамінами

ступінь активності препарату, або концентрацію ГКС (метод розведення). Метод зниження ступеня активності препарату передбачає заміну сильного ГКС після досягнення терапевтичного ефекту на ГКС з меншим ступенем активності, а згодом на індіферентну мазь. Метод розведення полягає в тому, що після досягнення клінічного ефекту від використання сильного ГКС, його розводять індіферентною основою 1 : 1, потім 1 : 2, потім 1 : 3 і т. д. і поступово переходять тільки на індіферентну мазь.

Слід брати до уваги, що концентрація діючої речовини відображає відносну фармакологічну ефективність кожного конкретного ГКС (триамцінолон 0,025; 0,05 і 0,1 %) і не може використовуватися для порівняння різних кортикостероїдів [1]. Наприклад, 0,05 % клобетазолу пропіонат виявляє набагато сильнішу фармакологічну дію, ніж 1 % гідрокортизон. На цьому препараті з класу ультраактивних стероїдів доцільно зупинитися докладніше.

Клобетазолу пропіонат був уведений у практику в 1970-х роках і до сьогодні посідає чільні позиції в лікуванні низки нозологій. Він надзвичайно активний при алергічних, проліферативних, автоімунних захворюваннях. Завдяки своїм властивостям клобетазолу пропіонат відкриває нові можливості в лікуванні дерматозів, тому важливо розуміти, в яких випадках доцільно надавати йому перевагу [7].

Структура молекули клобетазолу-17-пропіонату визначає його високу активність [3]. Стан-

Таблиця 5. Порівняльна активність топічних ГКС за ступенем вазоконстрикції

Лікарський засіб	Лікарська форма	Активність за американською класифікацією	Середній індекс вазоконстрикції (шкала від 1 до 4)
Клобетазолу пропіонат	Мазь	Дуже сильний (1 клас)	3,40
Бетаметазону дипропіонат	Мазь	Дуже сильний (1 клас)	3,12
Флуоцинонід	Мазь	Сильний (2 клас)	2,57
Бетаметазону валерат	Мазь	Сильний (3 клас)	2,52

дартним тестом для визначення сили топічного стероїду є здатність його індукувати вазоконстрикцію. Судинозвужувальний ефект, який корелює з терапевтичною активністю препарату, покладений в основу європейської класифікації топічних кортикостероїдів та класифікації, запропонованої Американською академією дерматології. В обох класифікаціях клобетазолу пропіонат у вигляді мазі і крему зарахований до класу ультраактивних. За здатністю викликати судинозвужувальний ефект клобетазолу пропіонат у 1800 разів перевершує гідрокортизон [14]. Крім того, у 16 здорових добровольців було показано значне переважання середнього індексу вазоконстрикції при нанесенні клобетазолу пропіонату, в порівнянні з бетаметазону дипропіонату, зарахованим до групи ультраактивних ГКС, і флуоцинонідом та бетаметазону валератом, які розглядають як сильні (табл. 5) [18].

Судинозвужувальний ефект клобетазолу пропіонату через 12 год після вільного нанесення був порівнянний з дією «сильного» топічного стероїду триамцинолону ацетоніду, нанесеного під оклюзивну пов'язку. Оклюзійне використан-

ня клобетазолу пропіонату індукувало виразнішу вазоконстрикцію порівняно з аналогічним нанесенням триамцинолону ацетоніду. Силу його впливу на дермальну васкуляризацію було підтверджено за допомогою лазерної доплерографії, яка виявила виражене зниження циркуляції при нанесенні 0,05 і 0,5 мг/мл клобетазолу пропіонату порівняно з плацебо. Зміна електричного опору в досліджуваній шкірі також підтвердила значне зменшення кровоплину [18].

Така висока активність клобетазолу пропіонату зумовлена високою відносною спорідненістю його молекули до специфічного рецептора в ядрах клітин (рисунок) [6].

За кілька десятиліть використання клобетазолу пропіонату при різних запальних і аутоімунних захворюваннях, мазь і крем клобетазолу пропіонату виявилися ефективними в лікуванні низки дерматозів, що вважалися традиційно резистентними до стероїдної терапії, — дисккоїдного червоного вовчачка, параспоріазу, грибоподібного мікозу, саркоїдозу [9, 15, 17]. Використання крему клобетазолу зумовлювало завершення інфільтрації при ліпідному некробіозі, кільцеподібній грануломі, претибіальній мікседемі [13, 16]. У хворих на пустульозний акродерматит Аллопо, актинічний ретикулоїд, отримано хорошу відповідь на терапію кремом клобетазолу, тоді як попереднє лікування іншими топічними ГКС було неефективним [10, 19]. У мультицентричних рандомізованих контрольованих дослідженнях було доведено ефективність клобетазолу пропіонату як монотерапії при бульозному пемфігоїді. До того ж це лікування не викликало будь-яких значущих місцевих і загальних побічних явищ. Це дало змогу обґрунтувати нову стратегію лікування бульозного пемфігоїду, згідно з якою клобетазол визнано препаратом першої лінії терапії при легкому та середнього ступеню перебігу патологічного процесу.

**Висновки**

Клобетазолу пропіонат становить собою ультраактивний топічний кортикостероїд з групи «дуже сильних» ГКС, що характеризується високою про-

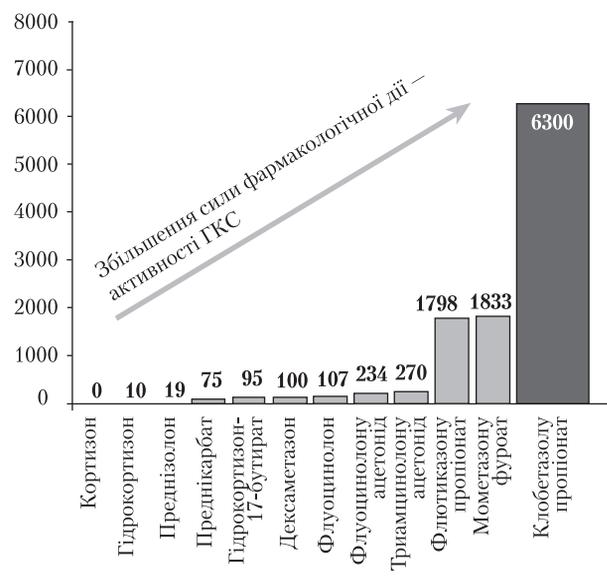


Рисунок. Показник відносної спорідненості топічних глюкокортикостероїдів до специфічного рецептора (P. Duchwald, 2008)

тизапальною, антипроліферативною та імуносупресивною активністю. За здатністю провокувати вазоконстрикцію він значно перевершує «сильні» й «дуже сильні» топічні ГКС. Ефективний під час лікування широкого спектра дерматозів — насамперед різних форм псоріазу, поширеної екземи, торпідної екземи кистей, тяжкого атопічного дерматиту [4, 5]. Значних результатів досягають при використанні клобетазолу в терапії дерматозів, резистентних до більшості топічних стероїдів, для лікування яких рекомендують «дуже сильні» ГКС (долонно-підшовний псоріаз, дисгідроз, червоний плескатий лишай, кільцеподібна гранульома, ліпоїдний некробіоз, обмежений нейродерміт, саркоїдоз, келоїди). Регрес клінічних виявів відзначається під час лікування ліпоїдного некробіозу, кільцеподібної гранульоми, саркоїдозу шкіри, ерозивно-виразкової форми червоного плескатоного лишая. Розроблено нову стратегію терапії бульозного пемфігоїду, згідно з якою при легкому й середньотяжкому перебігу рекомендується використання монотерапії клобетазолом, що дає змогу уникнути розвитку побічних ефектів системної кортикостероїдної терапії. При раціональному використанні клобетазол практично не дає побічних ефектів [7].

Серед зовнішніх форм клобетазолу пропіонату в Україні добре відомий препарат «Кловейт®» (Фармзавод Єльфа А.Т., Польща). «Кловейт®» представлений двома лікарськими формами — мазь та крем у тубах 25 мг з концентрацією клобетазолу пропіонату 0,5 мг/г, який навіть у такій малій концентрації має виражену протизапальну, протисвербіжну, протиалергійну та судинозвужувальну дію.

Показаннями до застосування мазі та крему «Кловейт®» є псоріаз, стійкі екземи, червоний плескатий лишай, червоний дискоїдний вовчак та інші захворювання шкіри, що не піддаються лікуванню менш активними кортикостероїдами.

Мазь та крем «Кловейт®» слід наносити тонким шаром, легко втираючи, на уражену поверхню шкіри 1–2 рази на добу протягом 2 тижнів. За необхідності продовжувати лікування кортикостероїдами слід застосовувати кортикостероїди меншої сили дії.

Отже, «Кловейт®» — це ультраактивний ГКС для лікування стійких дерматозів, що не піддаються лікуванню менш активними кортикостероїдами. Європейська якість мазі та крему «Кловейт®» слугує запорукою високої клінічної ефективності та доведеної безпечності.

## Список літератури

1. Бакулєв А.Л., Платонова А.Н. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом // Вестник дерматологии и венерологии.— 2010.— № 3.— С. 67–69.
2. Дерматология, венерология / За ред. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
3. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Молекулярные механизмы действия топических глюкокортикоидов: значение внегеномного эффекта // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 2.— С. 38–40.
4. Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. Атопический дерматит, осложненный вторичной инфекцией: клинический разбор // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 89–92.
5. Смирнова Г.И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм атопического дерматита у детей // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 101–108.
6. Степаненко В.І., Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Горбенко О.В. Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 53–63.
7. Хлебникова А.Н. Клобетазола пропионат (дермовеит) — новые возможности в терапии дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии.— 2010.— № 5.— С. 124–134.
8. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 672 с.
9. Doherty C.B., Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis // Drugs.— 2008.— Vol. 68.— P. 1361–1383.
10. Ellis J.P. Actinic reticuloid-squamous cell carcinoma of lung // Br. J. Dermatol.— 1980.— Vol. 103 (suppl. 18)— P. 73–74.
11. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54.— P. 723–727.
12. Joly P., Fontaine J., Roujeau J.C. The role of topical corticosteroids in bullous pemphigoid in the elderly // Drugs Aging.— 2005.— Vol. 22.— P. 571–576.
13. Goette D.K. Resolution of necrobiosis lipoidica with exclusive clobetasol propionate treatment // J. Am. Acad. Dermatol.— 1990.— Vol. 22.— P. 855–856.
14. Hehir M., duVivier A., Eilon L. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment // Clin. Exp. Dermatol.— 1983.— Vol. 8.— С. 143–151.
15. Kieu V., O'Brien T., Yap L.M., Baker C., Foley P., Mason G., Prince H.M., McCormack C. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab // Australas. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 50.— P. 202–206.
16. Kruyswijk M.R.J. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica // Ned. Tijdschr. Geneesk.— 1979.— Vol. 123.— P. 2163–2168.
17. Madan V., August P.J., Chalmers R.J. Efficacy of topical tacrolimus 0.3 % in clobetasol propionate 0.05 % ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus: a cohort study // Clin. Exp. Dermatol.— 2010, Jan.— Vol. 35 (1)— P. 27–30.
18. Olsen E.A., Cornell R.C. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety // J. Am. Acad. Dermatol.— 1986.— Vol. 15.— С. 246–255.
19. White M.I., Main R.A. The treatment of Hallopeau's acrodermatitis // Arch. Dermatol.— 1979.— Vol. 115.— P. 235–236.

В.В. Короленко

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

## Клобетазола пропионат как препарат выбора для лечения стероид-резистентных дерматозов

Статья посвящена роли препаратов глюкокортикостероидных гормонов в лечении воспалительных дерматозов. Приведены действующие классификации глюкокортикостероидных препаратов и методики их использования в зависимости от лекарственной формы препарата, а также согласно остроте и динамике воспалительного процесса кожи. Подробнее освещены фармакологические свойства клобетазола пропионата как представителя ультраактивных топических стероидов.

**Ключевые слова:** глюкокортикостероидные гормоны, клобетазола пропионат, дерматозы, лекарственная форма препарата.

V.V. Korolenko

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Clobetasol propionate as drug of choice for treatment of steroid-resistant dermatoses

The article is devoted to the role of glucocorticosteroid hormones in the treatment of inflammatory dermatoses. The existing classifications of glucocorticosteroid drugs and methods of their use depending on the dosage form of the drug, as well as the urgency and the dynamics of the inflammatory process of the skin are presented. The pharmacological properties of clobetasol propionate as a representative of ultra-active topical steroids are covered in detail.

**Key words:** glucocorticosteroid hormones, clobetasol propionate, dermatoses, dosage form of the drug.

---

### Дані про автора:

**Короленко Володимир Васильович**, к. мед. н.  
04053, м. Київ, вул. Артема, 45. E-mail: info@estetmed.org

# За матеріалами 22-го Конгресу Європейської академії дерматології та венерології (жовтень 2013 р., Стамбул, Туреччина)

У Стамбулі (Туреччина) під гаслом «Дерматовенерологія у світі, що змінюється», 2–6 жовтня 2013 року відбувся 22-й Конгрес Європейської академії дерматології та венерології, на який прибули 7041 делегат та 188 журналістів. Учасників привітали президент Конгресу професор Кан Байкай і президент Європейської академії дерматології та венерології професор Яна Герцогова. До публікації було схвалено 2295 тез доповідей.

*Професор Йохансен* з Національного центру алергії, відділу дерматоалергології науково-дослідного центру повідомив про сучасні тенденції в епідеміології та гігієні шкіри. Професійна контактна екзема посідає одне з важливих місць у структурі професійних захворювань. У Європі щорічне зростання зареєстрованих професійних захворювань шкіри становить 50–190 випадків на 100 тисяч штатних працівників. У більшості випадків уражуються руки. Найчастіше від цього захворювання страждають перукарі та працівники харчової промисловості (особливо пекарі). Порівняно з чоловіками жінки мають вищий ризик захворіти на професійну екзему рук, переважно через екологічні чинники. На відміну від інших професійних захворювань екзема рук переважає в молодших вікових групах. Наукові дослідження свідчать про стійку кореляцію експозицій на робочому місці з ризиком розвитку екземи рук.

*П. Рубені* із Сієнського університету (Італія) доповів про дерматоскопічні особливості безпігментної меланоми. Більшість безпігментних меланом мають еритематозний характер, їх практично неможливо розпізнати за допомогою ABCD-методу. Не існує єдиного дерматоскопічного критерію, який можна було б використати для діагностування безпігментної меланоми. Майже в усіх випадках з'являється поліморфний судинний малюнок. За допомогою цифрової дерматоскопії неможливо відрізнити безпігментну меланому від інших безпігментних утворень шкіри. Враховуючи викладене, безпігментним утворенням шкіри потрібно приділяти значну увагу.

*О. Санмартан* з Інституту онкології та дерматології м. Валенсії (Іспанія) повідомив про сучасний підхід до ведення хворих на сквамозно-клітинний рак шкіри, що посідає друге місце у структурі немеланомних пухлин шкіри. В більшості випадків це захворювання можна повністю вилікувати за допомогою хірургічного втручання, але все ж таки існує імовірність розвитку метастазів у лімфатичні вузли. О. Санмартан запропонував метод визначення підвищеного ризику сквамозно-клітинного раку шкіри, що дає змогу розробити персональний підхід до лікування пацієнтів з цією патологією. Чинниками підвищеного ризику розвитку сквамозно-клітинного раку шкіри можуть бути генетичні розлади, імуносупресивні стани, стани після трансплантації органів, ВІЛ та СНІДу. За клінічною характеристикою найбільший ризик становлять утворення діаметром понад 2 см. Також створює ризик розвитку сквамозно-клітинного раку папіломавірус людини.

*Л. Андерсен* з університетського шпиталю м. Орхуса (Данія) доповів про вплив кліматичних змін на захворювання шкіри. Діяльність людини пов'язана зі зростанням атмосферної концентрації парникових газів, що викликають глобальне потепління і зміни клімату. Зміни клімату пов'язані з підвищенням рівня моря та збільшенням частоти й інтенсивності екстремальних погодних явищ — повеней, посух та ураганів. Звіти демонструють, що зміна клімату має і буде мати вплив на стан шкіри та шкірних захворювань. Проведено аналіз кореляції зміни клімату та характеру захворювання шкіри. Захворювання шкіри можуть мати прямі і непрямі наслідки змін клімату: прямі — деякі шкірні захворювання, зокрема екзема, кропив'янка, спровоковані екстремальними метеорологічними явищами; непрямі — зміни структури трансмісивних захворювань (хвороба Лайма, лейшманіоз, лихоманка Денге).

Доповідь *доктора Феркотера* з Інституту медицини довкілля м. Дюссельдорфа (Німеччина) стосувалася проблеми забруднення і старіння шкіри.

Деякі фактори довкілля, зокрема вплив сонячної радіації, а також тютюновий дим, здатні прискорити процес старіння шкіри і призвести до вияву типових симптомів старіння шкіри. Цей екологічно індукований процес передчасного старіння шкіри також називають зовнішнім старінням шкіри. Нещодавно було показано, що забруднення повітря також впливає на зовнішній процес старіння шкіри.

У 2010 році результати епідеміологічного дослідження німецьких жінок літнього віку продемонстрували зв'язок більше виражених зовнішніх симптомів старіння шкіри із забрудненням повітря. Так, зростання на 20 % вмісту сажі ( $0,5 \cdot 10^{-5}$  м) і утворених внаслідок транспортного руху частинок (475 кг/км протягом року) спричинювало виникнення пігментних плям на лобі та щоках.

*Підготувала К.В. Коляденко,  
кандидат медичних наук*

В.Н. Лин

Криворожский кожно-венерологический диспансер

## Страницы истории венерологии в зеркале филателии

В статье изложены фрагменты многовековой истории венерологии. Представлены почтовые марки и конверты с изображениями портретов выдающихся медиков разных эпох и стран, которые внесли свою лепту в развитие венерологии.

### Ключевые слова

Венерология, история, филателия, почтовые марки, конверты.

Загадочный, безбрежный мир почтовых марок и конвертов пленил меня еще в школьные годы. Почтовым миниатюрам присуща особая аура. Они как маленькие странички истории. В разные годы, в разных странах выпущено множество марок и конвертов на медицинскую тему.

Некоторые из них так или иначе связаны с многовековой историей венерологии. Предлагаю вам, уважаемые коллеги, рассказ о нескольких почтовых миниатюрах из моей коллекции.

Одна из марок Греции 1979 г. посвящена древнегреческому ученому Гиппократу (рис. 1).

Его наследие обобщено в «Сборнике Гиппократа» — своеобразной энциклопедии древнегреческой медицины, где приведены данные о множестве болезней.

Гиппократ изложил клиническую картину «истечений из половых органов», описал орхит («воспалительную опухоль яичка»), возможно, гонококковой этиологии [4].

Нарывы и язвы во рту и гортани, кондиломы в области половых органов, описанные Гиппократом, могут быть признаны проявлением сифилиса [10].

Гиппократ описал болезнь, которую назвал спинной сухоткой. Ее возникновение он связал с высыханием спинного мозга, чему, по его мнению, способствовала закупорка сосудов [11].

На почтовой марке Венгрии 1989 г. — портрет знаменитого врача Древнего Рима Галена (ок. 130—200 н. э.) (рис. 2).

За великое искусство врачевания император Марк Аврелий наградил Галена золотой меда-

лью с надписью: «Император римлян — императору врачей» [9].

Научное наследие Галена огромно. Он описал строение человеческого тела, изучил строение кожи, применил классификацию кожных болезней по их локализации [1].

В трудах Галена имеются описания болезней, проявления которых (язвы, афты, кондиломы) очень напоминают сифилитические [18].

Гален ввел термин «гонорея» при описании воспалительных заболеваний мочеполовой системы [13].

В 1980 г. в СССР к 1000-летию со дня рождения великого среднеазиатского ученого и энциклопедиста Авиценны (980—1037) выпущена памятная марка (рис. 3).

Библиография трудов Авиценны насчитывает 276 названий. Из них медицине посвящено более 80 работ.

Для лечения сифилиса Авиценна применял препараты ртути, что впоследствии широко практиковали медики всего мира [5].

Он подробно описал воспалительные заболевания мужских и женских половых органов.

Для впрыскивания лекарства в мочеиспускательный канал Авиценна использовал катетеры. Лучшими считал изготовленные из кожи животных.

При жжении в канале вводил слизь подорожника, семена айвы, камедь, свинцовые белила [5].

Выпуск почтовой марки Сан-Марино 2003 г. посвящен итальянскому врачу, астроному и поэту эпохи Возрождения Джироламо Фракасторо (1483—1552) (рис. 4).

Труды Фракасторо привлекали современников обилием примеров из различных областей науки и врачебной практики. Ученый часто приводит в своих работах данные о вскрытии умерших от той или иной болезни.

Он впервые применил в медицине термин «инфекция» и описал различные инфекционные заболевания, в том числе проказу и сифилис [6, 18].

Именно Фракасторо ввел в медицину это название. Герой его поэмы (изданной в 1530 г.) пастух Сифилус [гр. *sis* — свинья, *philos* — друг] был наказан богами этой болезнью [3, 17, 18].

Термин «*lues*» (лат. болезнь, зараза) в отношении сифилиса впервые употребил врач и писатель времен Французского Возрождения Франсуа Рабле (1493—1553) (рис. 5) [18], автор книги «Гаргантюа и Пантагрюэль» — острой сатиры на многие явления французской жизни.

На почтовой марке Венгрии 1989 г. — портрет швейцарского врача и естествоиспытателя, одного из основателей ятрохимии, выдающегося реформатора эпохи Возрождения Парацельса (1453—1541) (рис. 6).

Противник мертвой схоластики, он учил: «...никто не может стать врачом без науки и опыта...»

В своих работах Парацельс описал различные заболевания, подробно охарактеризовал проявления сифилиса на коже, слизистых оболочках и костях [10]. Он первым указал на то, что при сифилисе поражается весь организм, включая печень и нервную систему [3].

Знаменитый французский хирург Амбруаз Паре (1516—1590) (рис. 7) является автором многих научных трудов, и не только о хирургии.

Паре также подробно изучал клинические проявления сифилиса, описал врожденный сифилис, сифилитическое выпадение волос. В своих трактатах обсуждал вопросы лечения сифилиса [10].

Паре был гугенотом, но король Карл IX сделал для него исключение. Он сохранил жизнь знаменитому медику в кровавую Варфоломеевскую ночь [22].

В конце XV века сифилис проник в Россию. Первые мероприятия по профилактике распространения сифилиса были осуществлены в эпоху Петра I (рис. 8).

В указах Петра I предписывались меры против открытия публичных домов.

В «Воинских Артикулах» 1716 г. определено «бесплатное лечение всех военнослужащих, кроме офицеров, которые наживают болезни французские». А пункт 175 этого документа гласит: «...никакие блудницы в полках терпимы не будут...» [16].

По указу Екатерины II (рис. 9) в 1763 г. в Санкт-Петербурге была организована секретная

больница для лечения больных «франц-венерией».

Первым заведующим этого заведения был Данила Самойлович (1744—1805) — основатель отечественной эпидемиологии [16]. В 1801 г. он был назначен инспектором Черноморской врачебной управы (г. Николаев) и проработал на этой должности до конца дней [7]. Медицинское училище г. Николаева носит имя Д. Самойловича (рис. 10).

В 1946 г. во Франции выпущена марка, посвященная выдающемуся французскому дерматовенерологу Альфреду Фурнье (1832—1914) (рис. 11).

Он автор 92 публикаций, большинство которых посвящено вопросам сифилиса, располагал крупнейшим собранием историй болезни (около 50 тысяч)

Фурнье принадлежит приоритет (1875—1876) в установлении сифилитической природы спинной сухотки и прогрессивного паралича [8], а также классические работы по врожденному сифилису и парасифилису [19]. Он описал молниеносную гангрену половых органов (гангрена Фурнье).

Фурнье уделял большое внимание вопросам профилактики венерических заболеваний и в 1901 г. основал Французское общество санитарной и моральной профилактики [8].

Немецкий патолог Рудольф Вирхов (1821—1902) (рис. 12) дал патологоанатомическое описание сифилитического миокардита, поражения пищевода, почек, желудка, печени и головного мозга при сифилисе [11].

Великий русский хирург Николай Иванович Пирогов (1801—1881) (рис. 13) в своей клинике организовал палату для больных сифилисом, написал статью о гуммозных язвах и их лечении [2, 12].

Выдающийся терапевт Сергей Петрович Боткин (1832—1889) (рис. 14) описал клиническую картину аневризмы аорты сифилитического генеза. Одна из его лекций посвящена сифилису печени [14].

Невропатолог и психиатр Владимир Михайлович Бехтерев (1857—1927) (рис. 15) в 1902 г. опубликовал монографию по нейросифилису [11].

В 1903 г. микробиолог и иммунолог лауреат Нобелевской премии Илья Ильич Мечников (1845—1916) (рис. 16) совместно с французским ученым Э. Ру получил положительную прививку сифилиса у шимпанзе. В элементах сыпи была обнаружена открытая Фрицем Шаудиным бледная трепонема [10].

Предложенная И.И. Мечниковым и Э. Ру (1909) 33 % каломельная мазь (каломель — ртуть хлорид), или мазь Мечникова, успешно применялась как средство личной профилактики сифилиса [14, 21].

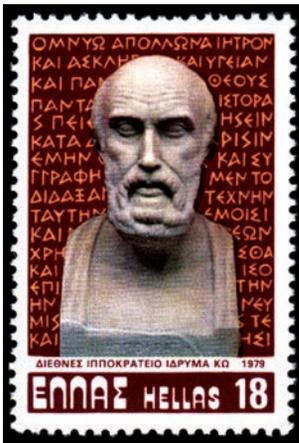


Рис. 1. Гиппократ, марка Греции 1979 г.



Рис. 2. Гален, марка Венгрии 1989 г.

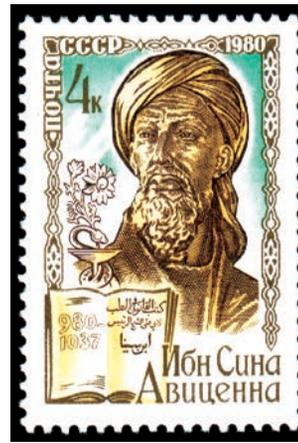


Рис. 3. Авиценна, марка СССР 1980 г.



Рис. 5. Ф. Рабле, марка Китая 1953 г.



Рис. 4. Д. Фракасторо, марка Сан-Марино 2003 г.



Рис. 6. Парацельс, марка Венгрии 1989 г.



Рис. 7. А. Паре, марка Венгрии 1987 г.



Рис. 8. Петр I, марка России 1913 г.



Рис. 9. Екатерина II, марка России 1913 г.



Рис. 10. Д. Самойлович, конверт України 2000 г.

Докторская диссертация (1909) микробиолога и эпидемиолога Даниила Кирилловича Заболотного (1866–1929) (рис. 17) посвящена патогенезу сифилиса. В работе обобщены материалы его многолетних экспериментов на обезьянах [14].

Еще за два года до сообщения Ф. Шаудина об открытии бледной спирохеты Д.К. Заболотному удалось видеть спирохеты в окрашенных

препаратах. К сожалению, обнаруженные спирохеты Д.К. Заболотный принял за случайную находку [2].

В 2004 г. Германия выпустила почтовую марку, посвященную 150-летию со дня рождения двух выдающихся ученых, лауреатов Нобелевской премии Пауля Эрлиха (1854–1915) и Эмиля Беринга (1854–1917), открывшего анти-токсина (рис. 18).

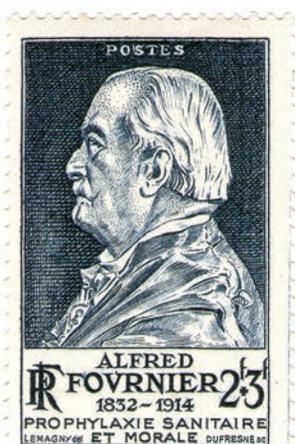


Рис. 11. А. Фурнье, марка Франції 1946 г.



Рис. 12. Р. Вирхов, марка ГДР 1971 г.

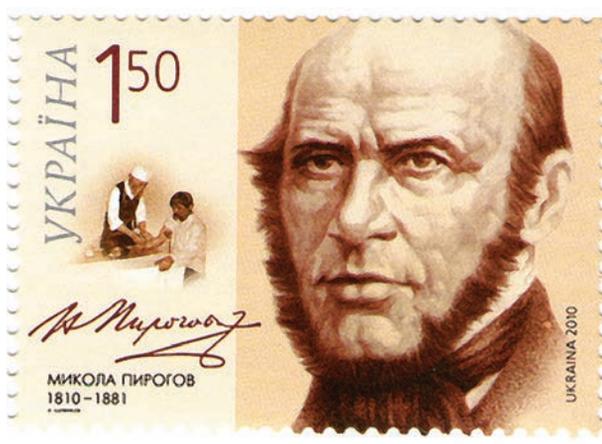


Рис. 13. Н.И. Пирогов, марка України 2010 г.



Рис. 14. С.П. Боткин, марка СССР 1982 г.



Рис. 15. В.М. Бехтерев, марка России 2007 г.



Рис. 17. Д.К. Заболотный, марка СССР 1966 г.



Рис. 16. И.И. Мечников, марка Франции 1966 г.



Рис. 18. П. Эрлих, марка Германии 2004 г.



Рис. 19. М. Булгаков, почтовая карточка СССР 1991 г.



Рис. 20. И.В. Давыдовский, конверт СССР 1987 г.

Судьба сложилась таким образом, что оба они стали учениками Р. Коха и даже работали вместе над одной проблемой.

В 1908 П. Эрлих был удостоен Нобелевской премии за работы по теории иммунитета. П. Эрлих стал основателем химиотерапии. Мировую известность ученому принесли работы по лечению сифилиса органическими соединениями мышьяка. В 1909 г. он сообщил о препарате, который был назван сальварсаном (лат. *salvo* — спасать, *arsenicum* — мышьяк) [23].

Введение Эрлихом в арсенал противосифилитических средств препаратов мышьяка явилось новой эрой терапии сифилиса [18].

Михаил Булгаков (рис. 19) в своем автобиографическом рассказе «Звездная сыпь», повествующем о борьбе с эпидемией сифилиса в

России в начале XX века, писал: «...несколько раз уже делал новые для меня, еще загадочные и трудные вливания сальварсана... Во флигельке лежали 7 мужчин и 5 женщин, и с каждым днем таяла у меня на глазах звездная сыпь...» [20].

На почтовом конверте СССР 1987 г. (рис. 20) — портрет патологоанатома академика Ипполита Васильевича Давыдовского (1887—1968).

Ряд работ И.В. Давыдовский посвятил изучению патогенеза сифилиса. В 1933 г. он писал: «...сифилис может быть длительно латентной инфекцией и выявляться лишь спустя большое количество лет после заражения в органной или системной форме...» [15].

Перелистана последняя страничка филателистической летописи венерологии, но мой поиск новых почтовых миниатюр продолжается.

### Список литературы

1. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология.— Донецк, 2002.— С. 10.
2. Арутюнов В.Я. Кожные и венерические болезни.— М.: Медгиз, 1956.— 263 с.
3. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение.— М.: Медгиз, 1971.— С. 8—11.
4. Белова-Рахимова Л.В. Гиппократ о кожных и венерических болезнях // Вест. дерматол. и венерол.— 1988.— № 5.— С. 74—77.
5. Белова Л.В. Венерические болезни в трудах ученых средневекового Востока // Вестн. дерматол. и венерол.— 1985.— № 12.— С. 59—61.
6. БМЭ, изд. 2.— М.: Советская энциклопедия, 1963.— Т. 33.— С. 994—994.
7. БМЭ, изд. 3.— М.: Советская энциклопедия, 1984.— Т. 22.— С. 462.
8. БМЭ, изд. 3.— М.: Советская энциклопедия, 1985.— Т. 26.— С. 468.
9. Берхратский С.А., Заблудовский Ю.П. История медицины.— К.: Вища школа, 1991.— 64 с.
10. Венерические болезни / Под ред. О.К. Шапошникова.— М.: Медицина, 1980.— С. 8—10.
11. Венерические болезни / Под ред. О.К. Шапошникова.— М.: Медицина, 1980.— С. 181—183.
12. Ильин И., Пройман Б.С. // Вестн. дерматолог. и венерол.— 1983.— № 12.— С. 59.
13. Калинин Б.С. Основы профилактики и лечения гонореи у женщин.— Л.: Медицина, 1970.— С. 6.
14. Кожевников П.В. Общая дерматология.— Л.: Медиз, 1970.— С. 29—32.
15. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева.— М.: Медицина, 1999.— Т. 1.— 511 с.
16. Коляденко В.Г., Степаненко В.И. Сифилис. История происхождения и распространения в Европе и Российской империи. Заболеваемость и борьба с сифилисом в Советском Союзе и Украине // Мистецтво лікування. 2004.— № 6.— С. 15—17.
17. Краковецкая Г.А. К истории наименования сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 1985.— № 9.— С. 82.
18. Милич В.М. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— С. 7—16.
19. Милич В.М. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— 69 с.
20. Михаил Булгаков. Избранное.— К.: Дніпро, 1989.— Т. 1.— 599 с.
21. Руководство по фармакологии.— Л.: Медгиз, 1961.— Т. 2.— С. 314—315.
22. Федоровский Г. Шеренга великих медиков.— Варшава: Наша Ксенгарня, 1972.— С. 32—36.
23. Федоровский Г. Шеренга великих медиков.— Варшава: Наша Ксенгарня, 1972.— С. 95—96.

В.М. Лін

*Криворізький шкірно-венерологічний диспансер*

## Сторінки історії венерології у дзеркалі філателії

У статті викладено фрагменти багатовікової історії венерології. Представлено поштові марки та конверти із зображеннями портретів видатних медиків різних епох і країн, які зробили значний внесок у розвиток венерології.

**Ключові слова:** венерологія, історія, філателія, поштові марки, конверти.

V.N. Lin

*Kryvyi Rih City Dermatovenerologic Dispensary*

## Pages of history of venereology in the mirror of philately

Fragments of the long history of venereology have been proposed in the article. Postal stamps and envelopes with images of portraits of prominent physicians of different epochs and countries who made a significant contribution into the development of venereology have been presented.

**Key words:** venereology, history, philately, postage stamps, envelopes.

**Дані про автора:**

**Лін Володимир Миколайович**, лікар-дерматовенеролог Криворізького шкірно-венерологічного диспансеру 50071, м. Кривий Ріг, вул. Мелешкіна, 25. Тел. (098) 037-87-29

# За матеріалами зарубіжних наукових видань

## Регуляторний орган Франції AFSSAPS дозволив застосування перорального препарату Diane-35 для лікування акне

За даними сайтів <http://ansm.sante.fr/>, <http://www.diklz.gov.ua>

Управління із санітарного контролю за лікарськими засобами Франції (L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – AFSSAPS) дозволило застосування для лікування акне перорального препарату Diane-35 / «Діане-35» (ципротерону ацетат) німецької фармацевтичної компанії Bayer AG після восьмимісячної перерви. У липні 2013 року Європейська комісія визнала цей лікарський засіб безпечним для застосування. Регуляторний орган Франції AFSSAPS призупинив обіг препарату Diane-35, оскільки з його застосуванням

були пов'язані чотири летальні випадки за 25 років. Ципротерону ацетат блокує рецептори андрогенів і зменшує явища андрогенізації у жінок (збільшення вироблення шкірного сала, росту волосся за чоловічим типом, випадіння волосся на голові). На тлі лікування препаратом зменшуються вияви вугрової висипки, створюються умови для запобігання появи нових вугрів. Поряд з антиандрогенними властивостями ципротерону ацетат має гестагенну активність, що зумовлює гальмування овуляції і, відповідно, контрацептивний ефект.

## Прийнято рішення FDA про прискорене схвалення комплексної терапії препаратами Tafinalar/«Тафіналар» (дабрафеніб) і Mekinist/«Мекінест» (траметиніб) для лікування меланоми

За даними сайтів <http://www.fda.gov/>, <http://www.diklz.gov.ua>

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) прийняло рішення надати дозвіл на маркетинг з прискореної процедури комплексної терапії, розробленої компанією GlaxoSmithKline для лікування меланоми. Про це повідомляється у прес-релізі 10 січня 2014 року на офіційному сайті FDA. Комплексне лікування меланоми включає терапію препаратами Tafinalar/«Тафіналар» (дабрафеніб) і Mekinist/«Мекінест» (траметиніб). Ці лікарські засоби вже зареєстровано FDA і застосовуються окремо для лікування пацієнтів з меланомою. За словами представників компанії GlaxoSmithKline, комплексне застосування препаратів дасть можливість підвищити їх ефективність і тривалість дії в терапії неоперабельної або метастатичної меланоми з мутаціями V600E або V600K в гені BRAF. Рішення про прискорене схвалення FDA було прийнято після отримання результатів клінічних досліджень за участю 108 пацієнтів. Половина добровольців отримувала дабрафеніб і траметиніб (150 мг два рази на добу/2 мг

один раз на добу), інша половина пройшла монотерапію дабрафенібом (150 мг два рази на добу). Частота об'єктивної відповіді на терапію (основний критерій) у групі пацієнтів, що приймали тільки дабрафеніб, становила 54 %, тоді як серед хворих, які проходили комплексну терапію, цей показник досяг 76 %. Середня тривалість відповіді на терапію у групі лікування дабрафенібом становила 5,6 місяця, у групі лікування дабрафенібом/траметинібом – 10,5 місяця. Дабрафеніб є інгібітором BRAF. Препарат схвалений для лікування пацієнтів з метастатичною меланомою, злоякісні клітини яких несуть мутацію V600E в гені BRAF. Траметиніб пригнічує дію тирозинкінази MEK 1/2 і є першим офіційно зареєстрованим препаратом цього класу. Траметиніб схвалено для лікування пацієнтів з поширеною меланомою, злоякісні клітини яких несуть мутації V600E або V600K гена BRAF. Щорічно в світі меланому діагностують у 160 тис. осіб. Середній показник виживання пацієнтів з цією патологією становить 6–9 місяців.

## Новий антиретровірусний препарат Tivicaу

За даними сайтів [www.evaluategroup.com](http://www.evaluategroup.com), <http://www.apteka.ua/>

Tivicaу належить до інгібіторів інтегрази ВІЛ та є ефективним при розвитку в пацієнта резистентності до інших антиретровірусних препаратів. Препарат розробила компанія GlaxoSmithKline. Його рекомендовано для застосування (1 табл. на добу) у складі комплексної терапії з іншими антиретровірусними засобами. Передбачається, що Tivicaу буде використовуватися як для початкового лікування хворих, так і для його продовження, включаючи тих, хто вже приймав інші інгібітори інтегрази. Tivicaу схвалено для лікування дітей віком після 12 років, маса тіла яких перевищує 40 кг, які не приймали раніше інших інгібіторів інтегрази.

Ефективність і профіль безпеки препарату вивчено в чотири фази клінічних досліджень, у яких взяли участь 2,54 тис. пацієнтів. Під час досліджень

порівнювали ефект дії Tivicaу та іншого інгібітора інтегрази – Issentress (ралтегравір) компанії Merck & Co, а також комбінованого препарату – Atripla (ефавіренц + тенофовір + емтрицитабін) компанії Gilead Sciences. Tivicaу продемонстрував ефективність у зменшенні вірусного навантаження. Також встановлено особливості фармакокінетики Tivicaу, його профіль безпеки та ефективність лікування для дітей віком після 12 років.

До схвалення Tivicaу останнім допущеним на ринок США антиретровірусним препаратом був Stribild (елвітегравір + кобіцистат + емтрицитабін + тенофовір) компанії Gilead Sciences, який схвалено FDA в серпні 2012 року. Раніше FDA схвалило інший продукт цієї компанії – Truvada (тенофовір + емтрицитабін), перший препарат, призначений для профілактики ВІЛ-інфекції.

Підготував В.В. Короленко  
кандидат медичних наук

## Флуконазол підвищує ризик розвитку тетради Фалло в новонароджених

N. Engl. J. Med.— 2013.— Vol. 369.— P. 830—839.

Флуконазол утричі підвищує ризик розвитку тетради Фалло в новонароджених у разі вживання цього препарату в першому триместрі вагітності. Про це свідчать результати ретроспективного аналізу 1 мільйона історій народження дитини, опубліковані в *New England Journal of Medicine*.

Це дослідження не підтвердило зв'язку між прийомом протигрибкового препарату та розвитком інших природжених патологій новонароджених, які раніше пов'язували з дією флуконазолу. Проте вчені з Копенгагена (Данія) виявили, що звичайні терапевтичні дози цього препарату в перший триместр вагітності в 3,16 разу (95 %) підвищують ризик розвитку тетради Фалло у новонароджених (6,5 випадка на 10 тисяч новонароджених, схильних до внутрішньоутробної дії флуконазолу).

У дослідженні враховано інші можливі чинники тератогенної дії на плід, зокрема календарний рік, демографічні характеристики, соціально-економічні чинники, тютюнокуріння, вади внаслідок попередніх пологів, супутні захворювання, лікування пероральними антибіотиками, прийом імунодепресантів, пероральних кортикостероїдів, протиепілептичних засобів, пероральних контрацептивів, екстракорпоральне запліднення, вживання наркотиків.

Автори вивчали частоту специфічних природжених дефектів у 976300 живонароджених Данії, які з'явилися на світ у період з 1 січня 1996 року до 31 березня 2011 року. Порівнювали поширеність природжених дефектів у дітей, що піддавалися пре-

натальній експозиції флуконазолу в терапевтичних дозах, та в дітей, які не піддавалися такій дії.

У 14 з 15 випадків природжених дефектів не виявлено зв'язку між пероральним прийомом вагітними 150 мг флуконазолу (56 %) і пренатальною експозицією 300 мг препарату (31 %). Серед 14 природжених дефектів були краніосиностоз, інші черепно-лицьові дефекти, дефекти середнього вуха, вовча паща, заяча губа, дефекти кінцівок, укорочення кінцівок, полідактилія, синдактилія, діафрагмальна грижа, вади серця, гіпоплазії легеневої артерії, дефекти міжшлункової перегородки і гіпоплазії лівих відділів серця. Виявлено 210 природжених дефектів на 7352 випадки, що піддалися дії флуконазолу під час вагітності (поширеність 2,86 %) порівняно з 25159 природженими дефектами серед 968236 вагітностей без прийому флуконазолу (поширеність 2,6 %). Різниця цих показників статистично достовірна. Три різні дози флуконазолу (150, 300 і 350–6000 мг) не впливають на результат.

Під час повторного аналізу автори не виявили значного підвищення ризику розвитку природжених дефектів у матерів, які вживали два інших фунгіцидних препарати групи азолів: ітраконазол (687 вагітностей) і кетоконазол (72 вагітності).

У попередніх дослідженнях флуконазолу було проаналізовано природжені дефекти в цілому, переважно у вагітних (1650), які піддавалися дії однієї дози (150 мг) протигрибкового препарату.

## У США схвалено нову форму введення метотрексату

FDA OKs Methotrexate Autoinjector (Otrexup). medscape.com

Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA) схвалило нову форму метотрексату для підшкірного введення (Otrexup, Antares Pharma) за допомогою інжектора Vibex Medi-Jet. Препарат схвалений для лікування у дорослих ревматоїдного артриту, резистентного до препаратів першої лінії, ювенільного ідіопатичного артриту з ураженням кількох суглобів у дітей, для симптоматичного контролю тяжкої форми псоріазу, що не піддається лікуванню іншими методами. Раніше метотрексат випускався тільки у великих ампулах – 2,5 мг в 0,1 мл.

Пацієнти набирали препарат і вводили його, що доволі складно зробити самостійно при артриті. Нова форма метотрексату в інжекторі зручніша. Його біодоступність і ефективність вищі порівняно з оральною формою метотрексату. Препарат вводиться один раз на тиждень. Поки що компанія-виробник ціну не оголосила. За попередніми підрахунками аналітиків, місячна вартість лікування становитиме 500–600 \$. Дані трьох клінічних досліджень метотрексату в інжекторах Medi-Jet було представлено на щорічній зустрічі Американської колегії ревматологів у Сан-Дієго (Каліфорнія).

## Винайдено препарати, що знищують ВІЛ у клітинах

HIV in cells eradicated with antifungal drug; <http://www.medicalnewstoday.com/articles/266683.php>

За даними масштабного міжнародного дослідження, протигрибковий препарат циклопірокс здатний повністю знищувати ВІЛ у культурі клітин. Результати цього дослідження опубліковано в журналі «PLOS ONE». Встановлено, що подібну дію має деферипрон, що використовують для видалення надлишку заліза у пацієнтів з бета-таласемією. Дослідники вже отримали схвалення на вивчення дії препаратів у людей в США та Європі. Потрапляючи в клітину, віруси використовують її ресурси для своєї життєдіяльності. Проте в організмі існують механізми захисту. Імунна система, виявляючи присутність вірусу, запускає апоптоз-суїцид уражених клітин. Але вірус імунодефіциту людини оминув цей механізм захисту – він пригнічує здатність клітин хазяїна до апоптозу, використовуючи їх ресурси для розмноження і поши-

рення. Механізм дії нових препаратів у дослідженні спрямований на пригнічення експресії певних генів ВІЛ та блокування мітохондрій клітин хазяїна. Це призводить до запуску клітинної загибелі – апоптозу. Препарати не діють на здорові клітини, не уражені ВІЛ. Після припинення лікування вірус не «відновлюється». Важливо, що деферипрон є безпечним і вже схвалений для системного застосування. Це дало змогу дослідникам після отримання перспективних результатів у культурі клітин одразу розпочати дослідження в людей у Південній Африці, оминувши тваринні моделі. Циклопірокс не схвалений для системного застосування і використовується лише зовнішньо у вигляді крему. Проте відкриття здатності цих препаратів до ерадикації ВІЛ у клітинах відкриває нову еру в боротьбі з ВІЛ та СНІДом.

## Десятирічне ретроспективне дослідження супутньої патології у хворих на вітиліго

<http://www.karger.com/Article/FullText/354607>

Вітиліго – поширене порушення пігментації шкіри, що асоціюється з іншими аутоімунними захворюваннями. У дерматологічному відділенні жіночого шпиталю Бостона (США) проведено ретроспективне дослідження частоти супутньої патології у хворих на вітиліго. Проаналізовано базу даних з 1 січня 2000 до 21 червня 2011 року. Вітиліго діагностовано у 3280 пацієнтів. Серед них рандомізовано було відібрано 300 історій хвороби. Результати використали для створення більшої вибірки з 2441 хворого на вітиліго. У 1657 (68 %) з них вітиліго діагностував дерматолог, у 784 (32 %) – інші фахівці. Більшість обстежених мали світлу шкіру (26,9 %), 57,6 % пацієнтів були жіночої статі.

У 565 (23 %) хворих виявлено одне з таких захворювань: у 287 – захворювання щитоподібної залози, у 186 – псоріаз, у 72 – ревматоїдний артрит, у 59 – гніздову алопецію, у 55 – запальні захворювання кишечника, в 53 – системний червоний вовчак, у 20 – діабет I типу.

У 41 % пацієнтів показник антинуклеарних антитіл перевищував норму. У половини хворих був підвищеним рівень антитіл до тиреопероксидази. В понад 50 % випадків виявлено низьке значення 25-гідроксихолекальциферолу (вітаміну D).

Лікар має обстежувати пацієнтів з вітиліго щодо супутньої патології, особливо захворювань щитоподібної залози і гіповітамінозу вітаміну D.

Підготувала К.В. Коляденко  
кандидат медичних наук



## Пам'яті Маріам Нурметівни КЛИМЕНКО

З глибоким сумом повідомляємо, що 14 січня 2014 року пішла із життя член ревізійної комісії, заступник голови Київського міського осередку Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, головний лікар Київського міського шкірно-венерологічного диспансеру, головний позаштатний спеціаліст з дерматовенерології Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, заслужений лікар України **Клименко Маріам Нурметівна**.

М.Н. Клименко народилася 23 липня 1945 року в Махачкалі – столиці Дагестанської Автономної Радянської Соціалістичної Республіки. З 1959 до 1963 року навчалась у медичному училищі, а з 1963 до 1969 року – в Дагестанському державному медичному інституті. Навчання в інституті поєднувала з роботою в опіковому відділенні міської клінічної лікарні, а потім у травматологічному відділенні. З 1969 до 1970 року проходила інтернатуру за спеціальністю «Дерматовенерологія» на базі Ленінградського державного інституту удосконалення лікарів. З 1970 до 1975 року працювала лікарем-дерматологом Ленінградського міського шкірно-венерологічного диспансеру, а з 1975 до 1982 року – лікарем-дерматовенерологом Київського міського шкірно-венерологічного диспансеру.

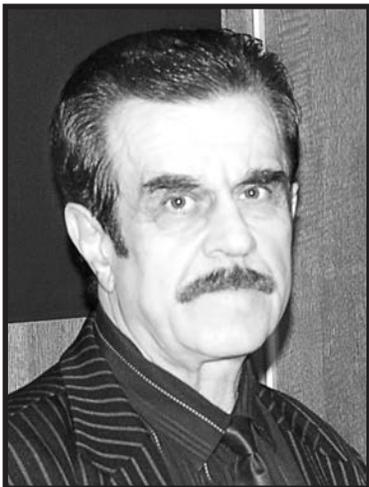
У грудні 1982 року М.Н. Клименко призначено на посаду головного лікаря Київського міського шкірно-венерологічного диспансеру, на якій працювала до останніх днів життя. З 1982 року була також головним позаштатним спеціалістом з дерматовенерології Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації. Під керівництвом М.Н. Клименко дерматовенерологічна служба міста Києва стала однією з найавторитетніших в Україні.

За активної участі М.Н. Клименко відкрито Київську міську шкірно-венерологічну лікарню. У 1986 році вперше в Україні розробила та впровадила анонімне обстеження і лікування хворих на госпрозрахункових засадах.

Із 2006 року М.Н. Клименко була членом ревізійної комісії, заступником голови Київського міського осередку Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів. За багаторічну сумлінну працю з організації надання висококваліфікованої дерматовенерологічної допомоги М.Н. Клименко присвоєно почесні звання «Відмінник охорони здоров'я» та «Заслужений лікар України».

*Глибоко сумуємо у зв'язку з передчасним відходом у Вічність прекрасної, чуйної, світлої людини і лікаря Маріам Нурметівни Клименко й висловлюємо щирі співчуття сім'ї та родичам покійної.*

*Лікарі-дерматовенерологи міста Києва,  
Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів  
і косметологів*



## Пам'яті Володимира Болеславовича МАКСИМОНЬКА

6 лютого 2014 року на 65-му році після тяжкої хвороби передчасно пішов із життя заслужений лікар України, голова Чернігівського обласного осередку Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, академік Української академії наук, головний лікар Чернігівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру **Володимир Болеславович Максимонько**.

Він пройшов славний життєвий шлях. Народився 27 жовтня 1949 року на Івано-Франківщині в селі Ценева Рожнятинського району. У 1978 році закінчив Івано-Франківський медичний інститут та пройшов інтернатуру за спеціальністю «Дерматовенерологія» на базі Чернігівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

З 1979 до 2001 року працював лікарем Ніжинського шкірно-венерологічного диспансеру. У 2001–2013 роках обіймав посаду головного лікаря Чернігівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

Володимир Болеславович Максимонько очолював Чернігівський обласний осередок Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів.

У 2005 році йому присвоєно звання заслуженого лікаря України, у 2008 році став академіком Української академії наук.

В.Б. Максимонько багато енергії та сил віддав розвиткові дерматовенерологічної служби області.

За час трудової діяльності Володимир Болеславович Максимонько виявив себе як досвідчений, висококваліфікований фахівець. Він займав активну громадянську позицію, був щирим патріотом України. Головною людською рисою Володимира Болеславовича було почуття відповідальності за власні слова та вчинки.

*Світла пам'ять про Володимира Болеславовича Максимонька назавжди залишиться в серцях усіх тих, хто його знав.*

*Президія УАЛДВК,  
Правління Чернігівського обласного осередку УАЛДВК,  
співробітники Чернігівського обласного  
шкірно-венерологічного диспансеру*

## УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

— індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців); ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті;

— текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

— таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

— список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

— **три резюме** (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами, іменами й по батькові. **Резюме до статті**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше;

— пошту та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;

— заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);

— додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

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., Compson 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: journals@vitapoli.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)