

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 1 (56)
2015

УЖДВК

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

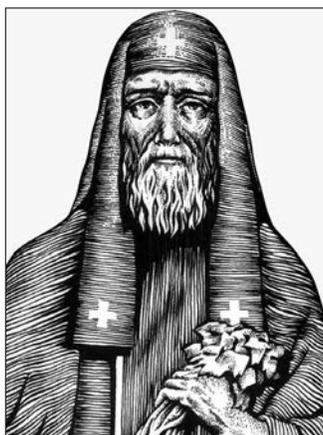
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор
В. І. Степаненко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2015 р.

Журнал зареєстровано
в наукометричних системах
РІНЦ та Google Scholar



Преподобний
Агапіт Печерський,
найвідоміший цілитель
Київської Русі XI століття



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

Ukrainian Journal
of 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»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

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 № 10 від 26.03.2015 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

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.

Періодичність — 4 рази на рік

Друк

ТОВ «ВБ «Авангост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої

справи ДК № 1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 27.03.2015 р.

Замовлення № 0115Д

Ум. друк. арк. 16,04

Формат 60×84/8

Папір крейд. Друк офсет.

Наклад — 2330 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,

вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (44) 465-30-83,

278-46-69, 309-69-13

E-mail: 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)

Боднар С. А. (Вінниця)

Бочаров В. А. (Одеса)

Волощенко І. І. (Київ)

Галникіна С. О. (Тернопіль)

Глінський Вєслав (Польща)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дашук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

Дюдюн А. Д. (Дніпропетровськ)

Зайченко О. І. (Львів)

Каденко О. А. (Хмельницький)

Калюжна Л. Д. (Київ)

Кац Стефан (США)

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.

Степаненко Р. Л.

Горголь В. Т.

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

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В. О. Сердюковим.

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ УАДВК

- 7 Інформаційне повідомлення
8 Стратегічні напрямки реформування дерматовенерологічної служби в Україні

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 11 Дерматологічні вияви та перебіг захворювання у хворих на іхтіоз
С.В. Дмитренко
16 Комплексне лікування хворих на піодермії з урахуванням показників системного імунітету та біоценозу кишечника
М.О. Дашко, О.І. Денисенко
24 Порушення фізіологічних маркерів психоемоційного напруження та їх корекція з використанням температурно-міографічного тренінгу в комплексній терапії псоріатичної хвороби у хворих з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією
В.О. Кірієнко, Г.І. Макуріна, Є.С. Якименко
33 Вплив генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу
Т.М. Повханіч-Грицяк

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

- 40 Удосконалення сучасних методів лікування вугрової хвороби
В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Л.О. Наумова, О.М. Шупенко
50 Еритема кільцеподібна відцентрова (хвороба Дар'є): класифікація та диференційна діагностика
Л.В. Рощенюк, А.С. Владика, В.М. Воронцов
59 Клинический опыт лечения атопического дерматита, осложненного пиодермией
И.В. Кадыгроб, И.В. Сербин, Н.В. Гуцу

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 66 Оптимизация наружной терапии мокнущих форм микоза стоп
В.И. Хрущ
73 Сучасні можливості контролю вугрової хвороби
С.О. Галнікіна
79 Мікробна екзема: можливості комбінованої топічної терапії
Л.А. Болотна
87 Комплексное лечение больных онихомикозом
А.Д. Дюдюн, Е.А. Салей, Н.Н. Полион

OFFICIAL INFORMATION OF UADVК

- 7 Release
8 Strategic directions for reform of dermatovenereologic service in Ukraine

SCIENTIFIC RESEARCHES

- 11 Dermatological manifestations and course of disease in patients with ichthyosis
S.V. Dmitrenko
16 Complex treatment of pyoderma patients with consideration for indicators of systemic immunity and microbiocenosis of the large intestine
M.O. Dashko, O.I. Denysenko
24 Violation of physiological markers of mental and emotional stress and their correction with the use of temperature-myographic training in complex treatment of psoriasis in overweight hypertensive patients
V.O. Kiriienko, G.I. Makurina, E.S. Yakymenko
33 Influence of genetic polymorphism on psoriasis
T.M. Povhanich-Gritsyak

TO HELP PRACTICING PHYSICIANS

- 40 Improvement of modern methods of acne treatment
V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, L.O. Naumova, O.M. Shupenko
50 Centrifugal erythema annulare (Darier's disease): classification and differential diagnosis
L.V. Roschenyuk, A.S. Vladyka, V.M. Vorontsov
59 Clinical experience in treatment of atopic dermatitis complicated by pyoderma
I.V. Kadygrob, I.V. Serbin, N.V. Gutsu

PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENERELOGY

- 66 Optimization of external therapy of foot mycosis
V.I. Khrushch
73 Modern possibilities of acne control
S.O. Galnykina
79 Microbial eczema: possibilities of the combined topical therapy
L.A. Bolotna
87 Complex treatment of onychomycosis
A.D. Dyudyun, O.O. Saly, N.M. Polion

92	Клінічний досвід використання препарату «Кераворт» у лікуванні папіломавірусної генітальної інфекції Р.Л. Степаненко	92	Clinical experience of using «Keravort» for treatment of genital infection with human papillomavirus R.L. Stepanenko
97	Препараты метаболической терапии в лечении акне Л.А. Болотная, Е.И. Сариян	97	Preparations of metabolic therapy in treatment of acne L.A. Bolotna, O.I. Sarian
СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ		CLINICAL CASE STUDIES	
105	Клінічні випадки tinea capitis в осіб постпубертатного віку Н.Ю. Резніченко, О.В. Веретельник, А.М. Кравчук, О.О. Діденко, В.І. Драч, В.В. Дузенко, М.П. Красько	105	Clinical cases of tinea capitis in patients of postadolescent age N.Yu. Reznichenko, O.V. Veretelnyk, A.M. Kravchuk, O.O. Didenko, V.I. Drach, V.V. Duzenko, M.P. Krasko
114	Паранеоплазії в дерматології: випадки кільцеподібної еритеми Гаммела Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук, В.С. Комарницька	114	Borderline cancer in dermatology cases of Gammel erythema annulare D.S. Polishchuk, S.Y. Polishchuk, V.S. Komarnitska
З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ		CONGRESSES, CONFERENCES	
119	Охорона здоров'я США очима українського дерматовенеролога — делегата програми «Відкритий світ» В.В. Короленко	119	US health care as seen by a Ukrainian dermatovenerologist, «Open world» program delegate V.V. Korolenko
НАУКОВА ПЕРІОДИКА		SCIENTIFIC PERIODICALS	
125	Імунобіотична терапія алергійного дерматиту <ul style="list-style-type: none"> • Пробиотики в первинній профілактиці алергійних захворювань у рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні • Пробиотики та профілактика алергійних захворювань: спостереження за пацієнтами 4-річного віку в рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні • Застосування пробіотиків у перших 7 років життя: зниження кумулятивного ризику розвитку atopічного дерматиту в рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні 	125	Immunobiotic therapy of allergic dermatitis <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial • Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial • Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial
134	За матеріалами зарубіжних наукових видань Підготували В.В. Короленко, К.В. Коляденко	134	From foreign scientific publications Prepared by V.V. Korolenko, K.V. Kolyadenko
137	ДО УВАГИ АВТОРІВ	137	FOR AUTHORS

Інформаційне повідомлення

Членам Української асоціації
лікарів-дерматовенерологів і косметологів

Шановні колеги!

Шістнадцятого січня 2015 року в Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я відбулися слухання на тему: «Про реформу охорони здоров'я в Україні».

До участі в цьому заході було запрошено народних депутатів України, представників Адміністрації Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, місцевих державних адміністрацій, Національної академії медичних наук України, медичних вищих навчальних закладів України, Міністерства фінансів України, Міністерства освіти і науки України, а також професійних спілок, громадських організацій та інших зацікавлених відомств і організацій.

Під час слухань були представлені такі доповіді та презентації:

- **Презентація концепції реформи системи охорони здоров'я**
Міністр охорони здоров'я Олександр Квіташвілі
- **Реформа охорони здоров'я – 25 кроків до щастя**
Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, народний депутат України, заслужений лікар України, доктор медичних наук Ольга Богомолець
- **Системний підхід до реформування охорони здоров'я України**
Віце-президент Національної академії медичних наук України, академік Національної академії медичних наук України Юрій Ілліч Кундієв
- **Дорожня карта реформ від групи з реформи системи охорони здоров'я «Реанімаційний Пакет Реформ»**
Доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, експерт групи з реформи системи охорони здоров'я «Реанімаційний Пакет Реформ» Микола Георгійович Проданчук
- **Лікарське самоврядування. Бачення й шляхи впровадження в Україні. Погляд всеукраїнських громадських медичних організацій на реформування системи охорони здоров'я**
Заслужений лікар України, кандидат наук з державного управління, голова Української федерації роботодавців охорони здоров'я Володимир Васильович Загородній
- **Підсумок презентації концепції реформи системи охорони здоров'я**
Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, народний депутат України Ольга Богомолець

На розгляд голови Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я О.В. Богомолець було передано лист, у якому представлено бачення можливих напрямків реформування спеціалізованої дерматовенерологічної служби та узагальнені пропозиції щодо її подальшого розвитку (додається).

Висловлюю вдячність головним обласним позаштатним дерматовенерологам та членам Президії УАЛДВК, зокрема О.І. Харі (Тернопіль), А.А. Франкенбергу (Дніпропетровськ), В.І. Каменєву (Полтава), І.С. Фучіжи (Одеса), Н.В. Маняк (Рівне), П.П. Рижку, Л.В. Рощенко (Харків), а також директорові ДУ «Інститут дерматології та венерології» Я.Ф. Кутасевич за оперативно надані пропозиції щодо бачення можливих напрямків реформування дерматовенерологічної служби України.

З повагою
Президент УАЛДВК
д. мед. н., проф.



В.І. Степаненко



№ 1 від 16 січня 2015 р.

Голові Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я
О.В. Богомолець

Шановна Ольго Вадимівно!

Медична спільнота лікарів-дерматовенерологів України (організатори спеціалізованої служби, науковці, практики) висловлюють Вам свою глибоку повагу. Враховуючи перспективи реформування медичної галузі України та дерматовенерологічної служби як її невід'ємної складової, представляємо на Ваш розгляд бачення можливих напрямків реформування спеціалізованої дерматовенерологічної служби та узагальнені пропозиції щодо її подальшого розвитку.

Відповідні узагальнені пропозиції підтримує переважна більшість головних обласних позаштатних спеціалістів за спеціальністю «Дерматовенерологія» та членів Президії Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів».

Враховуючи соціальну значущість дерматовенерологічної служби, принципи і організаційні заходи щодо її реформування потребують виваженості та врахування спільної думки фахової медичної спільноти. У зв'язку з цим просимо Вас залучити представників від дерматовенерологічної служби та Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів» до складу робочої групи при Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, яка розробляє проект реформування медичної галузі України.

Стратегічні напрямки реформування дерматовенерологічної служби в Україні

I. Загальні положення

Недоліки дерматовенерологічної служби:

- відсутність чіткого розмежування обсягів дерматовенерологічної допомоги на первинному, вторинному і третинному рівнях, що спричинює дублювання функцій та завдань;
- недостатнє фінансове забезпечення;
- нескоординоване управління службою в аспекті єдиного медичного простору;
- невиважені сформовані дерматовенерологічні стаціонари;
- недостатній рівень післядипломної фахової підготовки;
- застаріле обладнання;
- відсутність достовірного статистичного обліку.

Завдання реформи:

- досягти збереження та розширення доступності населення до дерматовенерологічної допомоги;
- покращити якість дерматовенерологічної допомоги населенню;
- структурно розмежувати дерматовенерологічну допомогу на первинному, вторинному та третинному рівнях шляхом делегування пев-

- ного директивно-визначеного обсягу дерматовенерологічної допомоги на кожен рівень;
- провести структурну перебудову наявних дерматовенерологічних закладів та оптимізувати малопотужні заклади;
- покращити матеріально-технічне забезпечення дерматовенерологічних закладів та кабінетів.

Етапи реформування дерматовенерологічної служби:

На I етапі:

1. Надати наявним обласним та міському в м. Києві диспансерам статусу лікувально-діагностичних центрів.
2. Створити національний центр дерматології і венерології.
3. Приєднати до обласних диспансерів центри СНІДу на правах відділів.
4. Реструктуризувати і оптимізувати ліжковий фонд, привівши його у відповідність з науково-обґрунтованими потребами.

II етап:

1. Укріплення центрів дерматології і венерології обладнанням.

- Створення окружних безліжкових центрів дерматовенерології на базі госпітальних округів.

III етап:

- Переведення всіх форм стаціонарної дерматовенерологічної допомоги на рівень обласних центрів дерматовенерологічної допомоги.
- Формування дерматовенерологічних реабілітаційних закладів (відділів) у курортних місцевостях.
- Налагодження міжнародної співпраці в питаннях реабілітації хворих на хронічні дерматози.

Принципи реформування

- Структурно-організаційне та фінансово-економічне розмежування рівнів надання дерматовенерологічної допомоги.
- Створення раціональних маршрутів пацієнта.
- Запровадження договорів на виконання дерматовенерологічної допомоги:
 - з органами місцевого самоврядування;
 - з державною та приватними страховими компаніями;
 - запровадження системи індикаторів якості дерматовенерологічної допомоги.

Фінансово-економічні засади

- Запровадити програмно-цільовий метод фінансування дерматовенерологічних хворих, що не мають страхувальника.
- Запровадити фінансові нормативи для всіх видів медичної допомоги включно з дерматовенерологічною.
- Визначити, що основним замовником дерматовенерологічної допомоги особам з соціально небезпечними хворобами є держава.

II. Організація дерматовенерологічної допомоги

- У районах:
 - Центри ПМСД.
 - Дерматовенерологічні кабінети поліклінік.
- Між районами:
 - Центри дерматовенерології при госпітальних округах.
- В областях та м. Києві:
 - Обласні диспансери (центри) дерматовенерології.
- У державі:
 - Національний центр дерматології і венерології.

III. Центри дерматовенерології:

- Окружні (при госпітальних округах).
- Обласні та Київський міський.
- Національний.

В окружному центрі створюються:

- консультативний підрозділ з дитячим кабінетом;
- денний стаціонар;
- мала операційна;
- перев'язувальна;
- маніпуляційна.

Лабораторія та ФТК здійснюються з наявної окружної лікарні.

В обласному диспансері (центрі) створюються:

- диспансерний консультативний відділ;
- цілодобовий та денний стаціонари;
- мала операційна та перев'язувальна;
- дитячий кабінет;
- фізіотерапевтичний (реабілітаційний) відділ;
- лабораторія загальна та спеціалізовані;
- відділ СНІДу;
- інші підрозділи, за потребою.

УЗАГАЛЬНЕНІ

пропозиції стосовно подальшого розвитку дерматовенерологічної допомоги в Україні

- При формуванні територіальних медичних округів передбачити організацію у кожному окрузі центрів дерматовенерології (включно зі СНІДом) із статусом юридичної особи. До формування медичних округів зберегти обласні та міський в м. Києві диспансери. Може бути змінена назва (на Центр дерматології та венерології) з підпорядкуванням департаменту (комітету, відділу) Міністерства охорони здоров'я, що курує питання соціально небезпечних захворювань.
- Привести ліжковий фонд дерматовенерологічної допомоги до науково обґрунтованих потреб.
- Реорганізувати малопотужні дерматовенерологічні диспансери в дерматовенерологічні кабінети і відділи у міських та районних лікарнях і поліклініках.
- Під час проведення реформування дерматовенерологічної служби основним завданням вважати не закриття дерматовенерологічних закладів у місцях з високими рекреаційними можливостями (Одеська, Миколаївська, Херсонська, Запорізька, Закарпатська та інші), а створення на їх базі реабілітаційних закладів для дерматовенерологічних хворих. Такі заклади мають створюватися і як стаціонарні, і як амбулаторні.
- У процесі реформування охорони здоров'я, і дерматовенерологічної допомоги зокрема,

- слід спростити доступ до отримання ліцензій на приватну медичну практику.
6. Дерматовенерологічні диспансери повинні бути перетворені в самоврядні неприбуткові установи.
 7. Необхідно терміново розробити методику ціноутворення в охороні здоров'я, і в дерматовенерологічній службі зокрема. Без такої попередньо розробленої методики перехід до страхової моделі охорони здоров'я буде неможливим.
 8. Держава в особі державної страхової компанії має виступати замовником дерматовенерологічної допомоги.
 9. Необхідно терміново створити регіональні та національні реєстри хворих на хронічні дерматози та переглянути систему статистичного обліку захворювань.
 10. Потрібно чітко розмежувати поняття «медична допомога» та «медична послуга».
 11. Необхідно визначити категорії пацієнтів з соціально небезпечними захворюваннями (секстрансмісивними та заразними), допомога при яких буде надаватися за кошти бюджетів усіх рівнів.
 12. Доцільно негайно переглянути обсяг і методи післядипломної підготовки з дерматовенерології, в першу чергу лікарів загальної практики. Це дасть можливість делегувати на I рівень до 70 % дерматовенерологічної допомоги. Підлягає перегляду загалом система післядипломної освіти лікарів усіх фахів.
 13. Необхідно надати обласним та міському в м. Києві диспансерам статусу Консультативно-діагностичних центрів з дерматовенерології, а їх лабораторіям — статусу референс-лабораторій з діагностики ХПСШ та хвороб шкіри.
 14. Доцільно повернути Інститут дерматовенерології в підпорядкування Міністерства охорони здоров'я України з наданням йому статусу Національного консультативно-лікувального центру з дерматології, венерології і СНІДу, а його лабораторії — статусу спеціалізованої референс-лабораторії.
 15. Післядипломну освіту дерматовенерологів та лікарів інших фахів доцільно розділити на кілька етапів. Базова підготовка на профільних кафедрах ВНЗ, тематична підготовка — на ФПО.
 16. Потрібно розробити нові таблиці оснащення дерматовенерологічним, лабораторним та фізіотерапевтичним обладнанням для:
 - Центрів ПСМД.
 - Дерматовенерологічних кабінетів міських та районних поліклінік.
 - Обласних та міського в м. Києві дерматовенерологічних диспансерів.
 - Окружних (у медичних госпітальних округах) центрів дерматовенерології.
 - Національного центру дерматовенерології (Інституту дерматовенерології).
 17. Розробити на підставі протоколів відповідні маршрути пацієнтів та схеми взаєморозрахунків між закладами та між закладами і страхувальниками.
 18. Законодавчо закріпити роль громадських фахових медичних об'єднань у питаннях підвищення кваліфікації, атестації, ліцензування.

З повагою

Президент УАЛДВК, д. мед. н., професор,
головний позаштатний спеціаліст МОЗ України
за напрямком «Дерматовенерологія»



В.І. Степаненко

С.В. Дмитренко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Дерматологічні вияви та перебіг захворювання у хворих на іхтіоз

Мета роботи — дослідження особливостей клінічного перебігу іхтіозу щодо дерматологічних виявів та лікування.

Матеріали та методи. Проведено когортне дослідження та аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу іхтіозу в 70 хворих на іхтіоз щодо віку, статі, умов проживання та праці, наявності шкідливих звичок, спадковості, кількості звернень на рік, дати встановлення діагнозу, наявності супутніх захворювань.

Результати та обговорення. Найпоширенішими виявами іхтіозу були сухість та стягнення шкіри — у 100 та 96 % пацієнтів відповідно, 80 % обстежених непокоїть свербіж шкіри, найменше представленим симптомом виявився біль — 10 % випадків. У більшості хворих поєднувалися три скарги: сухість та відчуття стягнення шкіри і свербіж — у 55 пацієнтів групи спостереження (78 %).

Висновки. Показник загальної частоти госпіталізації пацієнтів з іхтіозом був невисоким — менше одного разу на рік. Стан 8 із 70 хворих потребував госпіталізації до стаціонару 2–3 рази на рік і більше. Основними елементами ураження епідермісу, які комбінуються у більшості пацієнтів, є фолікулярний гіперкератоз, ліхеніфікація, лущення та червоний дерматографізм (у 57 пацієнтів). У 16 випадках поєднувалися 4–6 елементів. У більшості пацієнтів зафіксовано комбінацію уражень шкіри верхніх або нижніх кінцівок та тулуба (68 %) з 8 осіб, що вже входили до групи тяжкого перебігу з 4 і більше локалізаціями ураження.

Ключові слова

Іхтіоз, дерматологічні вияви, перебіг, групи ризику.

Терапія іхтіозу як найпоширенішого генодерматозу, що супроводжується гіперкератинізацією і зумовлений генетичною схильністю організму, є досить сталою щодо місцевого лікування [1, 9]. Оскільки іхтіоз належить до групи гетерогенних захворювань, що мають специфічні молекулярні дефекти, в деяких випадках встановлені (недостатність арилсульфатази, трансгютамінази), а в більшості випадків такі, що вивчаються [12], патогенетичні методи лікування залишаються на стадії розроблення. Для ефективності запропонованих місцевих видів терапії важливим є врахування того факту, що, незважаючи на гетерогенність порушень в епідермісі внаслідок генетичних порушень епідермальних білків, що викликає порушення процесу ороговіння, формується стереотипна картина ураження з явищами акантозу, гіперкератозу і позаклітинного порушення бар'єрної функції шкіри [13].

Враховуючи неоднозначність поглядів на етіологію і патогенез іхтіозу, питання терапії цього захворювання залишається не до кінця

розробленим, що суттєво впливає на розвиток ускладнень, погіршення якості життя. При іхтіозі як хронічному дерматозі надзвичайно важливим завданням лікування є контроль захворювання, запалення, мінімізація ускладнень. Терапія іхтіозу через недостатність даних про його клінічні особливості, перебіг та вияви на сьогодні ще не досить ефективна, не визначено конкретних рекомендацій для певних груп хворих, раціональних підходів до лікування [7].

Мета роботи — дослідження особливостей клінічного перебігу іхтіозу щодо дерматологічних виявів та лікування.

Матеріали та методи

Проведено когортне дослідження та аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу іхтіозу в 70 хворих на іхтіоз щодо віку, статі, умов проживання та праці, шкідливих звичок, спадковості, кількості звернень на рік, дати встановлення діагнозу, наявності супутніх захворювань. Усім хворим встановлено діагноз згідно з клінічними рекомендаціями Міністерства охорони

Таблиця 1. Кількість щорічних госпіталізацій хворих на іхтіоз

Кількість госпіталізацій	Чоловіки (n = 48)	Жінки (n = 22)
3–4 на рік	0	1
1–2 на рік	5	2
Менше 1 разу на рік	43	19

Таблиця 2. Суб'єктивні вияви іхтіозу та поширеність їх у пацієнтів з іхтіозом

Симптом	Кількість пацієнтів (n = 70)	%
Сухість	70	100
Стягнення шкіри	68	96
Свербіж	56	80
Біль	7	10

здоров'я України [15] та виконано рекомендований мінімальний рівень клініко-лабораторних досліджень. Пацієнти перебували під диспансерним спостереженням та на лікуванні в дерматолога за місцем проживання у 2010–2014 рр., отримували лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги населенню Міністерства охорони здоров'я України [15]. Обстеження хворих проводилося за місцем проживання та під час звернення до обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

Вибірка хворих проведена випадковим способом, отримані результати проаналізовано методами статистики, рекомендованими для когортних досліджень [2] в пакеті програм Statistica 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA).

Результати та обговорення

Проведено вивчення клінічного перебігу іхтіозу у пацієнтів вибірки щодо дерматологічних виявів та застосованого лікування і його ефективності.

Загальна частота госпіталізації пацієнтів була невисокою — менше одного разу на рік, але стан 8 із 70 пацієнтів потребував госпіталізації 2–3 рази на рік і більше (табл. 1). Це свідчить про обтяжений перебіг захворювання і недостатній контроль за виявами патології у разі застосування сучасних стандартних методів терапії і, можливо, вимагає корекції програми ведення пацієнтів.

Серед осіб з більшою частотою госпіталізації виявлялася висока частота наявності кровних

родичів, хворих на іхтіоз (у 5 з 8), а інші 3 також мали родичів зі спадковими захворюваннями. Вік пацієнтів з частою госпіталізацією становив 18–44 роки (середній — 34 роки), жодного хворого не було зі старших вікових груп. Це факт гіпотетично свідчить про вплив перебігу захворювання на тривалість життя і вимагає подальшого вивчення, можливо, ретроспективного характеру.

Можна зробити висновок про агресивніший перебіг іхтіозу у випадках високої генетичної детермінації, характерної лише для певної групи пацієнтів із цього гетерогенного захворювання. Інші роботи вказують на гетерогенність фенотипових виявів генодерматозу і можливу асоціацію спадкового характеру захворювання з його ускладненим перебігом [6]. Водночас ні в зарубіжних, ні у вітчизняних клінічних настановах і рекомендаціях не зазначається, що ця група хворих потребує більш інтенсивного терапевтичного підходу [11, 14, 15].

Отже, надзвичайно важливою є оцінка результатів стандартизованої терапії іхтіозу, проведеної пацієнтам згідно з клінічними настановами Міністерства охорони здоров'я України та міжнародними консенсусами, коли протокольне лікування не давало задовільного результату [4].

У хворих переважали скарги місцевого характеру у вигляді свербіжу, відчуття сухості, стягнення шкіри та болю в місцях локального ушкодження (табл. 2)

Найпоширенішими виявами іхтіозу була сухість шкіри та відчуття стягнення шкіри — 100 та 96 % відповідно, 80 % пацієнтів непокоїть свербіж шкіри, найменш представленим симптомом був біль, який турбував 10 % пацієнтів (рис. 1).

У більшості пацієнтів комбінувалися три скарги: сухість та відчуття стягнення шкіри і свербіжу, що виявлялася у 55 пацієнтів групи спостереження (78 %).

Згідно з класичними даними [1], така комбінація симптомів є характерною для більшості хворих на іхтіоз від початку захворювання і часто стає підставою для діагностичного пошуку та такими, які вимагають подальшого контролю і можуть бути орієнтирами для оцінки ефективності застосованої терапії, навіть у разі лікування такими сучасними препаратами, як ретиноїди [7].

Усі 7 пацієнтів, які мали скарги на біль у уражених ділянках шкіри, входили до групи з 8 осіб, що мали часті госпіталізації протягом року і вимагали інтенсивнішого лікування.

Характер шкірних уражень та їхню поширеність відображено в табл. 3. Наведені дані свідчать про поліморфність шкірних уражень у цієї групи пацієнтів, зумовлену гетерогенністю генетичних мутацій, які призводять до цих виявів [8]. Однак

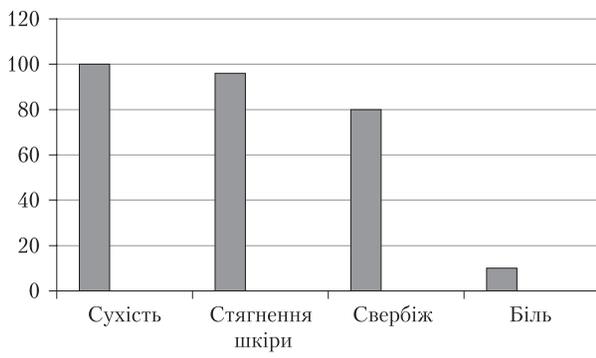


Рис. 1. Поширеність суб'єктивних скарг у пацієнтів з іхтіозом

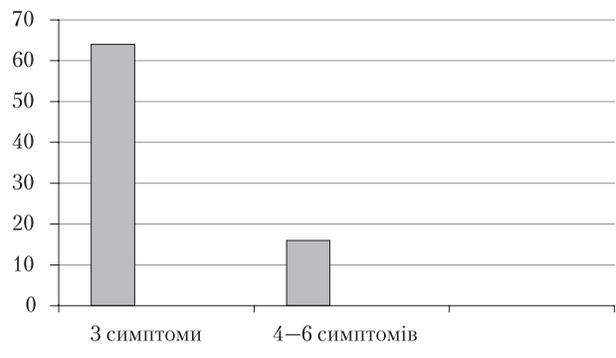


Рис. 2. Комбінація окремих видів уражень шкіри у хворих на іхтіоз

Таблиця 3. Шкірні ураження у хворих на іхтіоз

Симптом	Кількість пацієнтів (n = 70)	%
Ліхеніфікація	60	88
Фолікулярний гіперкератоз	70	100
Еритема	16	23
Тріщини	28	40
Набряк	4	6
Пухирі	3	4
Інфільтрація	4	6
Лущення	70	100
Білий дерматографізм	11	14
Червоний дерматографізм	58	83

варто зауважити, що в більшості хворих на шкірі були ураження у вигляді ліхеніфікації, фолікулярного гіперкератозу та лущення, що є стандартними для цього захворювання. Багато дослідників указують на ці елементи ураження дерми як основні клінічні вияви іхтіозу [3, 5]. Інші автори також зазначають поліморфність уражень при цьому генодерматозі, які свідчать про неоднорідні генетичні вади кератинізації [10].

Основними елементами ураження дерми, які комбінуються у більшості пацієнтів, є фолікулярний гіперкератоз, ліхеніфікація, лущення та червоний дерматографізм (у 57 пацієнтів). Тобто близько 80 % пацієнтів мають однотипний характер ураження.

Лише у 40 % хворих виявлено тріщини на шкірі, а набряк, пухирі, інфільтрація, еритема характерні лише в 16 хворих. У них комбінація уражень складала 4–6 елементів (рис. 2).

До цієї групи увійшли і 8 пацієнтів, які часто госпіталізуються, мають більш виразні скарги і

Таблиця 4. Поширеність уражень шкіри у хворих на іхтіоз

Локалізація ураження	Кількість пацієнтів (n = 70)	%
Верхні кінцівки	64	90
Нижні кінцівки	47	68
Голова	8	12
Тулуб	59	84
Комбінація чотирьох локалізацій	8	12

клінічні вияви. Ці дані дають підстави виділити певні клінічні групи, що мають чіткі критерії щодо діагностики та верифікації груп ризику.

Отримані результати свідчать про глибокі, поліморфні та комплексні клінічні ознаки іхтіозу в популяції хворих Подільського регіону, що виявляються як суб'єктивно у вигляді певного набору скарг, так і типових дерматологічних виявів, що корелюють з іншими ознаками хвороби.

Особливу роль відіграє поширеність шкірних уражень у конкретного пацієнта, яка зберігається протягом усього життя, зменшується після ефектної терапії та збільшується в разі прогресування дерматозу (табл. 4). У більшості пацієнтів спостерігалася комбінація уражень шкіри верхніх або нижніх кінцівок і тулуба (68 %).

Аналіз поширеності шкірних уражень засвідчив наявність і в цьому компоненті 8 хворих групи тяжкого перебігу, в яких поєднувалися чотири локалізації ураження. На нашу думку, це свідчить про тяжкий системний характер ураження і потребує посиленої уваги до терапевтичного ведення пацієнтів.

Під час аналізу за даними доступних джерел літератури не виявлено подібних порівнянь локалізації ураження з клінічним перебігом, генетичними факторами та іншими виявами

хвороби. Описуються поодинокі випадки успішного лікування генералізованої форми іхтіозу ретиноїдами без аналізу частоти таких випадків та оцінки ризику і потреб в подальшому системному лікуванні [4].

Виявлені особливості дерматологічних виявів та перебігу іхтіозу потребують урахування під час визначення групи ризику та розроблення раціональних схем терапії цього захворювання.

Висновки

1. Загальна частота госпіталізації пацієнтів з іхтіозом невисока — менше одного разу на рік, стан 8 із 70 пацієнтів потребував госпіталізації 2—3 рази на рік і більше.

2. Найпоширенішими виявами іхтіозу були сухість шкіри та відчуття стягнення шкіри —

100 та 96 % відповідно, 80 % пацієнтів непокоїть свербіж шкіри, найменш представленим симптомом був біль, який турбував 10 % пацієнтів.

3. Основними елементами ураження дерми, які комбінуються у більшості пацієнтів, є фолікулярний гіперкератоз, ліхеніфікація, лущення та червоний дерматографізм (у 57 пацієнтів). У 16 осіб комбінувалися 4—6 елементів ураження.

4. У більшості пацієнтів спостерігалася комбінація уражень шкіри верхніх або нижніх кінцівок та тулуба. У 8 пацієнтів з групи тяжкого перебігу поєднувалися 4 локалізації ураження і більше.

Перспективою подальших досліджень є з'ясування впливу різних режимів терапії на перебіг іхтіозу з урахуванням виявлених дерматологічних особливостей.

Список літератури

- Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни.— М.: ГЭОТАР/Медиа, 2009.— 544 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ БТАТШЛСА.— М.: Медиа Сфера, 2006.— 312 с.
- Потоцкий И.И. Ихтиоз.— К.: Здоров'я, 1981.— 91 с.
- Digiovanna J.J., Mauro T., Milstone L.M. et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types // *Dermatol. Ther.*— 2013.— Vol. 26 (1).— P. 26—38.
- DiGiovanna J.J., Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2003.— Vol. 4, N 2.— P. 81—95.
- Ezzedine K., Droicourt C., Ged C. et al. Usefulness of a global clinical ichthyosis vulgaris scoring system for predicting common FLG null mutations in an adult Caucasian population // *Br. J. Dermatol.*— 2012.— Vol. 167.— P. 1165—1169.
- Hernández-Martin A.A., Aranegui B., Martin-Santiago A., Garcia-Doval I. Systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2013.— Vol. 69 (4).— P. 544—549.
- Jung H.J., Tatar A., Tu Y., Nobumori C. et al. An absence of nuclear lamins in keratinocytes leads to ichthyosis, defective epidermal barrier function, and intrusion of nuclear membranes and endoplasmic reticulum into the nuclear chromatin // *Mol. Cell. Biol.*— 2014.— Vol. 34 (24).— P. 4534—4544.
- Oji V., Traupe H. Ichthyosis, clinical manifestations and practical treatment options // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2009.— Vol. 10.— P. 351—364
- Oji V., Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2009.— Vol. 10 (6).— P. 351—364.
- Richard G., Choate K., Milstone L. et al. Management of ichthyosis and related conditions gene-based diagnosis and emerging gene-based therapy // *Dermatol. Ther.*— 2013.— Vol. 26 (1).— P. 55—68.
- Schmuth M., Gruber R., Elias P.M., Williams M.L. Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders // *Adv. Dermatol.*— 2007.— Vol. 23.— P. 231—256.
- Valastyan J.S., Lindquist S. Mechanisms of protein-folding diseases at a glance // *Dis Model Mech.*— 2014.— Vol. 7 (1).— P. 9—14.
- <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
- http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040505_191.html.

С.В. Дмитренко

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Дерматологические проявления и течение заболевания у больных ИХТИОЗОМ

Цель работы — исследование особенностей клинического течения ихтиоза относительно дерматологических проявлений и лечения.

Материалы и методы. Проведено когортное исследование и анализ клинико-лабораторных особенностей течения ихтиоза у 70 больных ихтиозом относительно возраста, пола, условий проживания и работы, наличия вредных привычек, наследственности, количества обращений в год, даты установления диагноза, наличия сопутствующих заболеваний.

Результаты и обсуждение. Наиболее распространенными проявлениями ихтиоза были сухость и ощущение стянутости кожи — у 100 и 96 % пациентов соответственно, 80 % обследованных беспокоил зуд кожи, наименее

представленным симптомом была боль — 10 % случаев. У большинства больных наблюдались три жалобы: сухость и ощущение стянутости кожи и зуд — у 55 пациентов группы наблюдения (78 %).

Выводы. Показатель общей частоты госпитализации пациентов с ихтиозом был невысоким — менее одного раза в год. Состояние 8 из 70 больных требовало госпитализации в стационар 2–3 раза в год и более. Основными элементами поражения эпидермиса, которые комбинируются у большинства пациентов, является фолликулярный гиперкератоз, лихенификация, шелушение и красный дерматографизм (у 57 пациентов). В 16 случаях сочетались 4–6 элементов. У большинства пациентов зафиксировано комбинацию поражений кожи верхних или нижних конечностей и туловища (68 %) из 8 человек, которые уже входили в группу тяжелого течения с 4 и более локализациями поражения.

Ключевые слова: ихтиоз, дерматологические проявления, течение, группы риска.

S.V. Dmitrenko

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Dermatological manifestations and course of disease in patients with ichthyosis

Objective — to study the characteristics of clinical course of ichthyosis concerning dermatological manifestations and treatment.

Materials and methods. A cohort study and analysis of the clinical and laboratory features of ichthyosis in 70 patients with respect to age, gender, living and working conditions, the presence of harmful habits, heredity, number of calls per year, date of diagnosis, presence of comorbidities.

Results and discussion. The most common manifestations of ichthyosis were dry and tightened skin — in 100 and 96 % of patients, respectively, itchy skin — in 80 %; the least common symptom was pain (in 10 % of cases). The majority of patients had three complaints: xeroderma, tightened and itching skin — in 55 patients of study group (78 %).

Conclusions. Indicator of the general rate of hospitalization of patients with ichthyosis was low — less than once a year. Condition of 8 out of 70 patients required hospitalization 2–3 times a year or more. The main elements of epidermal lesions, which can be combined in most patients, are follicular hyperkeratosis, lichenification, scaling and red dermographism (57 patients). 16 cases combined 4–6 elements. Most patients had a combination of lesions of the upper or lower limbs and trunk (68 %) of the 8 people who were already part of the group of heavy flow with 4 or more locations of the lesion.

Key words: ichthyosis, dermatological manifestations, course, groups of risk.

Дані про автора:

Дмитренко Світлана Володимирівна, к. мед. н., доц. кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
21000, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. E-mail: Svetlana7783@yandex.ru

М.О. Дашко¹, О.І. Денисенко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Комплексне лікування хворих на піодермії з урахуванням показників системного імунітету та біоценозу кишечника

Мета роботи — підвищити ефективність лікування хворих на піодермії з урахуванням показників системного імунітету та біоценозу кишечника.

Матеріали та методи. Спостерігали 77 хворих на глибокі та поверхневі хронічні форми піодермії (віком від 18 до 69 років), в яких визначали показники системного імунітету та біоценозу порожнини товстої кишки за відомими методами. У процесі лікування хворих було розподілено на три групи: I порівняльна — отримали стандартну терапію з імунотропним препаратом «Імуномакс», II порівняльна — додатково отримали пробіотик «Ентерожерміна», III основна, яким на тлі стандартної терапії застосовували імунотропний препарат «Імуномакс», пробіотик «Ентерожерміна» та комбіновану лазерну терапію (черезшкірне лазерне опромінення крові та диференційовану зовнішню лазерну терапію).

Результати та обговорення. У хворих на глибокі та хронічні форми піодермії встановлено вірогідні зміни показників системного імунітету з виявами вторинного імунодефіцитного стану за Т-клітинною ланкою, а також дисбіоз порожнини товстої кишки I–IV ступеня. У хворих I групи у процесі лікування встановлено вірогідну позитивну динаміку окремих показників системного імунітету, у хворих II групи — тенденцію до нормалізації імунних показників та стану кишкового біоценозу. Найбільш істотну позитивну динаміку імунних показників і біоценозу кишечника встановлено у хворих III основної групи з вірогідною їх різницею з аналогічними показниками у хворих I та II порівняльних груп, що доводить ефективність застосування у комплексній терапії глибоких та хронічних форм піодермії імунотропного засобу «Імуномакс», пробіотика «Ентерожерміна» та лазерної терапії.

Висновки. Призначення хворим на глибокі та хронічні форми піодермії комплексної терапії із включенням імунотропного препарату «Імуномакс», пробіотика «Ентерожерміна» та комбінованої лазерної терапії сприяє нормалізації або тенденції до нормалізації показників системного імунітету та біоценозу порожнини товстої кишки, а також скорочує тривалість лікування та сприяє зменшенню частоти рецидивів хронічних форм піодермії.

Ключові слова

Піодермії, системний імунітет, біоценоз кишечника, лікування.

Піодермії — група гнійничкових захворювань шкіри, що виникають у разі проникнення в шкіру піогенних збудників ззовні чи внаслідок активації аутохтонних мікроорганізмів, які заселяють шкіру та слизові оболонки [1, 2, 19]. Значна поширеність піодермії (близько 30 % у структурі патології шкіри), тенденція до тяжчого клінічного перебігу на сучасному етапі з поширеним ураженням шкіри, розвитком глибоких та хронічних форм є причиною зниження або втрати хворими дієздатності та соціальної активності, що визначає важливе медичне та соціальне значення проблеми піодермії та обґрунтовує актуальність оптимізації лікування пацієнтів з цим дерматозом [6, 15].

Піодермії розвиваються внаслідок комплексного впливу екзо- та ендогенних чинників, серед яких істотну роль відіграють ендокринопатії, обмінні порушення, зниження імунологічної реактивності [4, 13]. Як свідчать сучасні дослідження, важливе значення у забезпеченні гомеостазу та формуванні імунної відповіді організму відіграє мікрофлора кишечника [10, 16]. Виявлено взаємозв'язок між станом біоценозу товстої кишки та системного імунітету, а також тяжкістю клінічних виявів хронічних інфекційних дерматозів, що обґрунтовує призначення в комплексній терапії пробіотиків та імунотропних засобів [5, 11].

Відповідно до сучасних стандартів лікування піодермії є диференційованим. При гострих і

поверхневих формах хворим призначають переважно зовнішню антибактеріальну або антисептичну терапію [9, 17], а у випадках глибоких та хронічних форм — комплексне лікування, яке включає системну антибактеріальну, імуноотропну, протизапальну терапію та засоби зовнішньої дії [1, 4]. Зниження ефективності лікування захворювань шкіри, зокрема і піодермії, на сучасному етапі пов'язують з формуванням резистентності до медикаментозних засобів [13, 18]. З огляду на це в дерматології нині широко застосовують немедикаментозні методи, зокрема низькоінтенсивну (потужністю 1–20 мВ) лазерну терапію, що виявляє протизапальну, антибактеріальну або бактеріостатичну дію, стимулює фактори імунного захисту, поліпшує обмінні й репаративні процеси в шкірі та не спричинює побічної дії і ускладнень [3, 12].

Мета роботи — підвищити ефективність лікування хворих на піодермії з урахуванням показників системного імунітету та біоценозу кишечника.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 77 хворих на піодермії віком від 18 до 69 років, з них 48 (62,3 %) — чоловічої статі, 29 (37,7 %) — жіночої. Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів — 18 і більше років; клінічні вияви первинних форм піодермії; глибокі чи поверхневі хронічні форми піодермії; відсутність хронічних соматичних захворювань або їх загострень на момент обстеження.

За клінічними ознаками [4] у 47 (61,0 %) хворих діагностовано стафілодермії, з них у 29 — глибокі хронічні форми (фурункулез), у 18 — поверхневі форми з хронічним перебігом (хронічні фолікуліти, вульгарний сикоз); у 17 (22,1 %) — стрептодермії, з них у 10 — глибокі (вульгарна ектима), у 7 — поверхневі рецидивуючі стрептодермії (імпетиго); у 13 (16,9 %) — глибокі та хронічні форми змішаних піодермії (виразкові та виразково-вегетуючі піодермії). Групу контролю становили 35 практично здорових осіб (донорів) подібного віку.

З метою оцінки стану системного імунітету в пацієнтів визначали відносну й загальну кількість загального пулу лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3⁺), Т-хелперних (CD4⁺) і Т-цитотоксичних/супресорних лімфоцитів (CD8⁺) та В-лімфоцитів (CD19⁺) методом непрямой імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до диференційованих антигенів поверхні клітин, а також вміст сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів М, G, А за відомими методиками [8]. Якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини товстої кишки досліджували бактеріоло-

гічним методом шляхом засіву зависі випорожнень у стандартних розведеннях ізотонічного розчину натрію хлориду на стандартні диференційно-діагностичні та селективні живильні середовища, для оцінки ступеня дисбіозу кишечника застосовували відому класифікацію [10].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами статистичного аналізу [7] з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0, за вірогідну вважали різницю середніх величин при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням χ^2 , залежність між показниками вважали вірогідною, якщо його значення перевищувало критичне ($\chi = 3,84$).

Результати та обговорення

В обстежених пацієнтів з хронічними та глибокими формами піодермії перед початком лікування встановлено вірогідні зміни показників системного імунітету, а саме: зменшення відносної та абсолютної кількості загального пулу лімфоцитів — відповідно на 24,1 % ((27,5 ± 0,945) %, у контрольній групі — (36,2 ± 0,912) %; $p < 0,001$) та на 19,5 % ((1,94 ± 0,055) Г/л, у контрольній групі — (2,41 ± 0,102) Г/л; $p < 0,001$), Т-лімфоцитів — відповідно на 22,6 % ((45,1 ± 0,682) %, у групі контролю — (58,3 ± 1,09) %; $p < 0,001$) та 38,5 % ((0,885 ± 0,032) Г/л, у групі контролю — (1,44 ± 0,082) Г/л; $p < 0,001$), Т-хелперних лімфоцитів — на 24,3 % (28,4 ± 0,492) %, у групі контролю — (37,5 ± 0,912) %; $p < 0,001$) і 23,0 % ((0,613 ± 0,022) Г/л, у контрольній групі — (0,796 ± 0,054) Г/л; $p < 0,001$), а також відносного числа Т-супресорних лімфоцитів — на 22,3 % ((16,7 ± 0,251) %, у групі контролю — (21,5 ± 0,934) %; $p < 0,001$) на тлі збільшення відносної й абсолютної кількості В-лімфоцитів — відповідно на 16,5 % ((26,1 ± 0,405) %, у контрольній групі — (22,4 ± 0,812) %; $p < 0,001$) і на 39,3 % ((0,503 ± 0,014) Г/л, у групі контролю — (0,361 ± 0,019) Г/л; $p < 0,001$), рівня IgM — на 37,5 % ((1,98 ± 0,069) г/л, у контрольній групі — (1,44 ± 0,060) г/л; $p < 0,001$) та IgG — на 54,9 % ((14,7 ± 0,30) г/л, у контрольній групі — (9,49 ± 0,342) г/л; $p < 0,001$), що є свідченням формування у хворих на хронічні та глибокі форми піодермії вторинного імунодефіцитного стану за Т-клітинною ланкою на тлі адекватної відповіді системного гуморального імунітету.

Водночас у більшості обстежених (73, або 94,8 %) встановлено дисбіоз порожнини товстої кишки I–IV ступеня, з них у 18 (23,4 %) — I ступеня, у 25 (32,5 %) — II ступеня, у 20 (26,0 %) — III ступеня, в 10 (12,9 %) — IV ступеня,

а також взаємозалежність між ступенем кишкового дисбіозу, змінами показників системного імунітету та тяжкістю клінічного перебігу піодермій, що обґрунтовує доцільність призначення пацієнтам пробіотиків та імунотропної терапії.

З метою оптимізації лікування глибоких та хронічних форм піодермій, враховуючи зміни показників системного імунітету та біоценозу порожнини товстої кишки, розроблено комплексний метод лікування, який передбачає призначення на тлі стандартної терапії імунотропного препарату «Імуномакс», пробіотики «Ентерожерміна», комбінованої лазерної терапії — черезшкірного лазерного опромінення крові (ЧЛОК), диференційованої (залежно від клінічних виявів піодермій) зовнішньої лазерної терапії — лазерної фотохіміотерапії (з 1 % розчином метиленового синього як фотосенсибілізатора) та лазерного фотофорезу (з антибактеріальною маззю «Бактробан»).

Для визначення ефективності розробленого методу комплексної терапії взятих на облік пацієнтів з піодерміями у процесі лікування рандомізовано у три групи, подібні за віком, статтю та розподілом клінічних форм піодермій: I порівняльна — 24 хворих, які отримали стандартну системну терапію, зокрема імунотропний препарат «Імуномакс» (по 200 МО в/м в 1–3-й та 8–10-й день), та зовнішню терапію (анілінові барвники, антибактеріальна мазь); II порівняльна група — 27 осіб, які додатково приймали пробіотик «Ентерожерміна» (по 1 капсулі тричі на добу протягом 14 днів), III основна група — 26 хворих, яким було призначено комплексне лікування, що включало імунотропний препарат «Імуномакс», пробіотик «Ентерожерміна» та комбіновану лазерну терапію: сеанси ЧЛОК (по 10 хв, один раз на два дні, на курс 8–10 процедур) та диференційовану зовнішню лазерну терапію: на пустульозні елементи — лазерну фотохіміотерапію з 1 % розчином метиленового синього та на ерозивні й виразкові елементи — лазерний фотофорез з антибактеріальною маззю «Бактробан» (щоденні сеанси по 4–6 хв на 1 поле за сумарної експозиції 20–25 хв, на курс 10–15 процедур). Для проведення процедур лазерної терапії застосовували низькоінтенсивний напівпровідниковий лазерний апарат SM-2 PL Gurza з довжиною хвилі 0,65 мкм та потужністю лазерного випромінювання 10 мВт.

Результати різних методів терапії оцінювали на підставі аналізу динаміки показників клітинного та гуморального системного імунітету (табл. 1), стану біоценозу порожнини товстої кишки (табл. 2), а також тривалості лікування пацієнтів.

Як засвідчили результати досліджень (див. табл. 1), у хворих I порівняльної групи після застосування стандартної терапії з імунотропним засобом встановлено зростання щодо початкового рівня відносної кількості загального пулу лімфоцитів (на 15,6 %; $p < 0,05$) за тенденції лише до збільшення їх абсолютної кількості та зі збереженням вірогідної різниці з цими ж показниками в осіб контрольної групи (зменшення відповідно на 14,1 %; $p < 0,001$, і на 13,3 %; $p < 0,05$). У пацієнтів I групи також встановлено збільшення відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів (відповідно на 10,3 %, $p < 0,001$, і на 20,1 %, $p < 0,05$), які, однак, зберігали вірогідну різницю з показниками осіб контрольної групи (зменшення відповідно на 13,9 та 27,1 %; $p < 0,001$). У хворих цієї групи констатовано збільшення відносної й абсолютної кількості Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів (відповідно на 14,7 %, $p < 0,001$, та на 22,2 %; $p < 0,05$), проте зі збереженням вірогідної різниці їх відносної кількості з таким показником в осіб контрольної групи (зменшення на 12,8 %; $p < 0,001$), а також збільшення відносної кількості Т-супресорних лімфоцитів (на 8,3 %; $p < 0,05$) зі збереженням вірогідної різниці з показником осіб контрольної групи (зменшення на 14,9 %; $p < 0,05$). Водночас у хворих I групи зменшувалася відносна кількість В-лімфоцитів (на 9,4 %; $p < 0,01$) з наближенням до показника осіб контрольної групи, проте без вірогідних змін абсолютної їх кількості та концентрації в крові імуноглобулінів. Таким чином, стандартна терапія хворих на піодермії практично не забезпечила суттєвої імунореабілітації пацієнтів I групи.

У хворих на піодермії II порівняльної групи після застосування стандартної терапії, імунотропного препарату «Імуномакс» та пробіотики «Ентерожерміна» наприкінці лікування встановлено (див. табл. 1) вірогідне зростання відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів (відповідно на 15,7 %; $p < 0,001$, та на 19,5 %; $p < 0,05$), однак без достовірних відмінностей з їх значеннями у хворих I групи та за збереження вірогідної різниці з такими показниками в осіб контрольної групи (зменшення відповідно на 11,3 та 25,7 %; $p < 0,001$). Також у пацієнтів цієї групи зросла відносна та абсолютна кількість Т-хелперних лімфоцитів (відповідно на 20,2 %; $p < 0,001$, та на 23,1 %; $p < 0,01$), проте без вірогідних відмінностей з їх значеннями у хворих I групи та зі збереженням вірогідної різниці відносної кількості Т-хелперних лімфоцитів з їх показником в осіб контрольної групи (зменшення на 9,6 %; $p < 0,01$). Водночас у пацієнтів II групи констатовано зменшення відносної й

Таблиця 1. Динаміка показників системного імунітету у хворих на піодермії після застосування різних методів лікування (M ± m)

Показник	Хворі на піодермії (n = 77)			Контрольна група (n = 35)	
	I група (n = 24)	II група (n = 27)	III група (n = 26)		
Лімфоцити, %	до лікування	26,9 ± 1,24***	29,3 ± 1,79*** p ₁₋₂ > 0,05	26,2 ± 1,75*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	36,2 ± 0,912
	після лікування	31,1 ± 1,01***	32,8 ± 1,40* p ₁₋₂ > 0,05	34,3 ± 1,48 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p < 0,05	p > 0,05	p < 0,001	
Лімфоцити, Г/л	до лікування	1,90 ± 0,098***	1,99 ± 0,090** p ₁₋₂ > 0,05	1,91 ± 0,094*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	2,41 ± 0,102
	після лікування	2,09 ± 0,097*	2,06 ± 0,073* p ₁₋₂ > 0,05	2,21 ± 0,104 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	
CD 3+, % (Т-лімфоцити)	до лікування	45,5 ± 1,33***	44,7 ± 1,10*** p ₁₋₂ > 0,05	45,1 ± 1,16*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	58,3 ± 1,09
	після лікування	50,2 ± 1,15***	51,7 ± 0,790*** p ₁₋₂ > 0,05	54,8 ± 0,707* p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,01	
p (до/після лікування)		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
CD 3+, Г/л (Т-лімфоцити)	до лікування	0,868 ± 0,052***	0,901 ± 0,052*** p ₁₋₂ > 0,05	0,883 ± 0,064*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	1,44 ± 0,082
	після лікування	1,05 ± 0,055***	1,07 ± 0,047*** p ₁₋₂ > 0,05	1,22 ± 0,063* p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p < 0,05	p < 0,05	p < 0,001	
CD 4+, % (Т-хелпери)	до лікування	28,5 ± 0,934***	28,2 ± 0,827*** p ₁₋₂ > 0,05	27,4 ± 0,834*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	37,5 ± 0,912
	після лікування	32,7 ± 0,744***	33,9 ± 0,656*** p ₁₋₂ > 0,05	36,3 ± 0,322 p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,01	
p (до/після лікування)		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
CD 4+, г/л (Т-хелпери)	до лікування	0,544 ± 0,034***	0,571 ± 0,035*** p ₁₋₂ > 0,05	0,558 ± 0,042*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	0,796 ± 0,054
	після лікування	0,665 ± 0,033	0,703 ± 0,031 p ₁₋₂ > 0,05	0,791 ± 0,043 p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001	
CD 8+, % (Т-супресори цитотоксичні)	до лікування	16,9 ± 0,515***	16,2 ± 0,391*** p ₁₋₂ > 0,05	17,1 ± 0,396*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	21,5 ± 0,934
	після лікування	18,3 ± 0,460*	18,4 ± 0,367** p ₁₋₂ > 0,05	20,3 ± 0,271 p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001	
p (до/після лікування)		p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001	
CD 8+, г/л (Т-супресори цитотоксичні)	до лікування	0,303 ± 0,022	0,301 ± 0,019 p ₁₋₂ > 0,05	0,291 ± 0,023 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	0,336 ± 0,042
	після лікування	0,326 ± 0,023	0,325 ± 0,017 p ₁₋₂ > 0,05	0,331 ± 0,025 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
CD 19+, % (В-лімфоцити)	до лікування	25,5 ± 0,739**	26,3 ± 0,758*** p ₁₋₂ > 0,05	28,5 ± 1,05*** p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	22,4 ± 0,812
	після лікування	23,1 ± 0,483	23,7 ± 0,771 p ₁₋₂ > 0,05	23,3 ± 0,780 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p < 0,01	p < 0,05	p < 0,001	
CD 19+, % (В-лімфоцити)	до лікування	0,480 ± 0,024***	0,523 ± 0,024*** p ₁₋₂ > 0,05	0,537 ± 0,026*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	0,361 ± 0,019
	після лікування	0,466 ± 0,031**	0,458 ± 0,019*** p ₁₋₂ > 0,05	0,438 ± 0,020** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p > 0,05	p < 0,05	p < 0,01	
IgA, г/л	до лікування	1,75 ± 0,97	1,85 ± 0,129 p ₁₋₂ > 0,05	1,83 ± 0,140 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	1,98 ± 0,06
	після лікування	1,62 ± 0,058***	1,60 ± 0,063*** p ₁₋₂ > 0,05	1,59 ± 0,086*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
IgM, г/л	до лікування	1,90 ± 0,140***	2,02 ± 0,097*** p ₁₋₂ > 0,05	2,01 ± 0,125*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	1,44 ± 0,060
	після лікування	1,86 ± 0,121***	1,68 ± 0,057** p ₁₋₂ > 0,05	1,61 ± 0,077 p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p > 0,05	p < 0,01	p < 0,01	
IgG, г/л	до лікування	14,1 ± 0,660***	14,9 ± 0,472*** p ₁₋₂ > 0,05	14,9 ± 0,427*** p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05	9,49 ± 0,342
	після лікування	12,8 ± 0,605***	11,2 ± 0,390*** p ₁₋₂ < 0,05	10,5 ± 0,427 p ₁₋₃ < 0,01; p ₂₋₃ > 0,05	
p (до/після лікування)		p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001	

Примітка. Ступінь вірогідності різниці показників відносно контрольної групи: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₄ — вірогідність різниці показників у хворих різних груп; p — вірогідність різниці показників у групах хворих до і після лікування.

Таблиця 2. Стан біоценозу порожнини товстої кишки у хворих на піодермії у разі застосування різних методів лікування

Група та кількість хворих	Стан нормоценозу	Дисбіоз порожнини товстої кишки				Показник χ^2 (до/після лікування)	
		I ступеня	II ступеня	III ступеня	IV ступеня		
I порівняльна група, n = 24 (100 %)	до лікування	2 (8,3 %)	6 (25,0 %)	6 (25,0 %)	7 (29,2 %)	3 (12,5 %)	$\chi_{N-I,II} = 1,86$ $\chi_{N-III,IV} = 2,18$ $\chi_{I,II-III,IV} = 0,095$
	після лікування	0 (0 %)	4 (16,7 %)	8 (33,3 %)	8 (33,3 %)	4 (16,7 %)	
II порівняльна група, n = 27 (100 %)	до лікування	1 (3,7 %)	7 (25,9 %)	9 (33,3 %)	7 (25,9 %)	3 (11,2 %)	$\chi_{N-I,II} = 5,39$ $\chi_{N-III,IV} = 10,1$ $\chi_{I,II-III,IV} = 2,43$
	після лікування	9 (33,3 %)	9 (33,3 %)	6 (22,2 %)	3 (11,2 %)	0 (0 %)	
	$\chi_{1-2} = 7,20$		$\chi_{1-2} = 0,014$		$\chi_{1-2} = 3,30$		
III основна група, n = 26 (100 %)	до лікування	1 (3,8 %)	5 (19,2 %)	10 (38,5 %)	6 (23,1 %)	4 (15,4 %)	$\chi_{N-I,II} = 4,04$ $\chi_{N-III,IV} = 10,8$ $\chi_{I,II-III,IV} = 4,34$
	після лікування	8 (30,8 %)	11 (42,3 %)	5 (19,3 %)	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)	
	$\chi_{1-3} = 6,52$; $\chi_{2-3} = 0,006$		$\chi_{1-3} = 0,014$; $\chi_{2-3} = 0,056$		$\chi_{1-3} = 4,60$; $\chi_{2-3} = 0,160$		

Примітка. $\chi_{N-I,II}$, $\chi_{N-III,IV}$ — показник χ^2 у хворих однієї групи з нормоценозом та дисбіозом кишечника I—II та III—IV ступеня до і після лікування; $\chi_{I,II-III,IV}$ — показник χ^2 у хворих однієї групи з дисбіозом кишечника I—II та III—IV ступеня до і після лікування; χ_{1-2} , χ_{2-3} — показник χ^2 у хворих різних групи з нормоценозом та дисбіозом кишечника різного ступеня до і після лікування.

абсолютної кількості В-лімфоцитів (відповідно на 9,9 та 12,4 %; $p < 0,05$) за збереження підвищеного рівня їх абсолютної кількості порівняно з показником осіб контрольної групи (на 26,9 %; $p < 0,001$). У хворих II групи також зменшилася концентрація IgM (на 16,8 %; $p < 0,01$) та IgG (на 25,1 %; $p < 0,001$) за тенденції до зменшення IgA, проте зі збереженням вірогідної їх різниці з показниками осіб контрольної групи (відповідно на 16,7 %; $p < 0,01$, та на 18,0 і 19,2 %; $p < 0,001$), що обґрунтовує доцільність застосування у комплексному лікуванні таких пацієнтів додаткових методів імунокорекції.

Аналіз показників системного імунітету у пацієнтів III основної групи виявив (див. табл. 1) збільшення відносної й абсолютної кількості загального пулу лімфоцитів (відповідно на 30,9 %; $p < 0,001$ та 12,2 %; $p < 0,05$ з наближенням до значень осіб контрольної групи) та Т-лімфоцитів (на 20,0 та 38,2 %; $p < 0,001$) з переважанням над їх кількістю у хворих I групи (на 9,2 та 16,2 %; $p < 0,05$) та зменшенням різниці з аналогічними показниками осіб контрольної групи (на 6,0 та 15,3 %; $p < 0,05$). Також у хворих основної групи наприкінці лікування зросла відносна та абсолютна кількість Т-хелперів (на 32,5 та 41,8 %; $p < 0,001$) з переважанням над їх показником в осіб I групи (на 11,0 та 18,9 %; $p < 0,05$) та їх відносної кількості у хворих II групи (на 7,1 %; $p < 0,01$), а також Т-супресорних лімфо-

цитів (на 18,7 %; $p < 0,001$, та на 13,7 %; $p < 0,05$) з переважанням їх відносної кількості порівняно зі значеннями цього показника у хворих I та II груп (відповідно на 10,9 та 10,3 %; $p < 0,01$). У пацієнтів III групи наприкінці лікування також зменшилося абсолютне та відносне число В-лімфоцитів (на 18,2 та 18,4 %; $p < 0,001$) зі збереженням різниці їх відносного числа порівняно з показником осіб контрольної групи (збільшення на 21,3 %; $p < 0,05$). Водночас у пацієнтів цієї групи зменшилася концентрація IgM (на 19,9 %; $p < 0,01$) та IgG (на 29,5 %; $p < 0,001$) з наближенням до рівня показників осіб контрольної групи, проте без істотних змін концентрації IgA.

Таким чином, комплексне лікування глибоких та хронічних форм піодермії із застосуванням імунотропного препарату «Імуномакс», пробіотика «Ентерожерміна» та комбінованої лазерної терапії забезпечило найбільш істотну позитивну динаміку показників системного імунітету, хоча окремі з них так і не досягли значень осіб контрольної групи, що обґрунтовує проведення таким пацієнтам додаткового курсу імунотропної терапії.

Порівняльний аналіз стану біоценозу порожнини товстої кишки у хворих на піодермії до та після лікування (див. табл. 2) вірогідних змін показників кишкового біоценозу у хворих I групи не виявив. У пацієнтів цієї групи простежу-

валася тенденція до зменшення кількості біфідо- й лактобактерій та збільшення кількості умовно-патогенної флори і грибів роду *Candida*. У хворих II групи, які додатково приймали пробіотик «Ентерожерміна», збільшувалася кількість біфідо- й лактобактерій та кишкової палички на тлі зменшення умовно-патогенної і патогенної флори та грибів роду *Candida*, що сприяло зменшенню кількості хворих з дисбіозом II–IV ступеня. Шляхом застосування непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено, що між кількістю хворих II групи зі станом нормоценозу та дисбіозу товстої кишки до та після лікування є статистично вірогідна залежність (розрахункове значення χ^2 між кількістю хворих зі станом нормоценозу та дисбіозом I–II ступеня – 5,39, з нормоценозом та дисбіозом III–IV ступеня – 10,1, критичне значення – 3,84).

Позитивна динаміка стану кишкового біоценозу до і після лікування простежувалася і в хворих III основної групи (див. табл. 2), причому встановлено статистично вірогідну залежність не лише між кількістю пацієнтів зі станом нормоценозу й дисбіозу I–II ступеня ($\chi = 4,04$) та III–IV ступеня ($\chi = 10,8$), а й хворими з дисбіозом I–II та III–IV ступеня ($\chi = 4,34$). Крім того, встановлено вірогідну відмінність між зміною кількості хворих зі станом нормоценозу кишечника до і після лікування у різних групах, а саме: I і II груп ($\chi = 7,20$) та I і III груп ($\chi = 6,52$), а також вірогідне зменшення кількості пацієнтів з дисбіозом III–IV ступеня серед хворих III основної та I порівняльної груп ($\chi = 4,60$), що свідчить про позитивну динаміку показників біоценозу товстої кишки у хворих на піодермії після

застосування в комплексному лікуванні пробіотика «Ентерожерміна».

Також встановлено, що призначення хворим на поверхневі хронічні та глибокі піодермії комплексного лікування з імуномодулювальним засобом «Імуномакс», пробіотиком «Ентерожерміна» та комбінованою лазерною терапією сприяє швидшому регресу клінічних виявів дерматозів та скороченню термінів лікування (у середньому до $(17,8 \pm 0,65)$ дня) порівняно зі стандартною терапією ($(21,9 \pm 1,07)$ дня; $p < 0,01$) або стандартною терапією у поєднанні з пробіотиком ($(20,1 \pm 0,87)$ дня; $p < 0,05$), а також зменшує частоту рецидивів хронічних піодермії (в 1,67 разу, в I та II групах порівняння відповідно в 1,24 та 1,31 разу) протягом року.

Висновки

Застосування хворим на глибокі та хронічні форми піодермії, які перебігають на тлі вторинного імунодефіцитного стану та супутнього дисбіозу товстої кишки, комплексної терапії із включенням імунотропного препарату «Імуномакс», пробіотика «Ентерожерміна» та комбінованої лазерної терапії (черезшкірне лазерне опромінення крові, зовнішня лазерна терапія) сприяє нормалізації або тенденції до нормалізації досліджуваних показників системного імунітету та біоценозу порожнини товстої кишки, а також вірогідно зменшує тривалість лікування (порівняно зі стандартною терапією або стандартною терапією в поєднанні з пробіотиком) та сприяє зменшенню частоти рецидивів хронічних форм піококових дерматозів.

Список літератури

1. Айзятюлов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии.— Донецк: Каштан, 2010.— 560 с.
2. Галнікіна С.О. Піодермії // Інфекційні хвороби.— 2009.— № 2.— С. 85–93.
3. Денисенко О.І. Хронодетермінована антиоксидантна та лазерна терапія алергодерматозів: патогенетичне обґрунтування, клінічна ефективність // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 8.— С. 54–60.
4. Дерматологія, венерологія / За ред. проф. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
5. Карвацька Ю.П., Денисенко О.І. Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугрі з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 1 (52).— С. 35–40.
6. Кутасевич Я.Ф., Олейник І.А. Антибактериальна терапія в ліченні гнійничкових захворювань кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4.— С. 67–69.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
8. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., Лебедь Г.Б. та ін. Посібник з лабораторної імунології.— Львів, 2008.— 268 с.
9. Нечипоренко Н.М. Досвід застосування антисептика «Цитеал» у терапії пацієнтів з інфекціями шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53).— С. 77–82.
10. Ткач С.М., Пучков К.С., Сизенко А.К. Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза.— К., 2014.— 152 с.
11. 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).— 13–15.
12. Avci P., Gupta A., Sadasivam M. et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2013.— Vol. 32, N 1.— P. 41–52.
13. Bergler-Crop B., Brzezinska-Weislo L. Pyoderma gangrenosum in a patient with common variable primaty immunodeficiency // Postep. Derm. Alergol.— 2013.— Vol. 30, N 3.— P. 188–191.
14. Caumes E., Le Maitre M., Garnier J.-M. et al. Tolerance clinique des antiseptiques cutanes chez 3403 malades en pratique de ville // Ann. de Dermatol. et de Venereologie.— 2013.— Vol. 133, N 10.— P. 755–760.
15. Chriba M., Skellett A.M., Levell N.J. Beclometasone inhaler used to treat pyoderma gangrenosum // Clinical and Experimental Dermatology.— 2010.— Vol. 35, N 3.— P. 337–338.

16. Flint H.J. The role of the gut microbiota in nutrition and health // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2012.— N 9.— P. 577—589.
17. Fourtillan E., Tauveron V., Binois R. et al. Treatment of superficial bacterial cutaneous infections: A survey among general practitioners in France // *Ann. Dermatol. Venereol.*— 2013.— Vol. 140, N 12.— P. 755—762.
18. Penner G., Hay R. A guide to antibiotic resistance in bacterial skin infections // *Inl. of Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2005.— Vol. 19.— P. 531—545.
19. Whitehall J., Kuzlugil D., Sheldrick K. et al. Burden of paediatric pyoderma and scabies in North West Queensland // *J. Paediatrics and Child Health.*— 2013, Vol. 49, N 2.— P. 141—143.

М.О. Дашко¹, О.И. Денисенко²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Комплексное лечение больных пиодермиями с учетом показателей системного иммунитета и биоценоза кишечника

Цель работы — повысить эффективность лечения больных пиодермиями с учетом показателей системного иммунитета и биоценоза кишечника.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 77 больных с глубокими и поверхностными хроническими формами пиодермий (в возрасте от 18 до 69 лет), у которых определяли показатели системного иммунитета и биоценоза полости толстой кишки по известным методикам. В процессе лечения больные были распределены на три группы: I сравнительная — получили стандартную терапию с иммуностропным препаратом «Иммуномакс», II сравнительная — дополнительно получили пробиотик «Энтерожермина», III основная, которым на фоне стандартной терапии назначали иммуностропный препарат «Иммуномакс», пробиотик «Энтерожермина» и комбинированную лазерную терапию (чрескожное лазерное облучение крови и дифференцированную наружную лазерную терапию).

Результаты и обсуждение. У больных с глубокими и хроническими формами пиодермий установлены достоверные изменения показателей системного иммунитета с проявлениями вторичного иммунодефицита по Т-клеточному звену, а также дисбиоз полости толстой кишки I—IV степени. У больных I группы в процессе лечения установлено достоверную положительную динамику отдельных показателей системного иммунитета, у больных II группы — тенденцию к нормализации иммунных показателей и состояния кишечного биоценоза. Наиболее существенную положительную динамику иммунных показателей и биоценоза кишечника установлено у больных III основной группы с достоверной их разницей с аналогичными показателями больных I и II сравнительных групп, что доказывает эффективность применения в комплексной терапии глубоких и хронических форм пиодермий иммуностропного препарата «Иммуномакс», пробиотика «Энтерожермина» и лазерной терапии.

Выводы. Назначение больным глубокими и хроническими формами пиодермий комплексной терапии с включением иммуностропного препарата «Иммуномакс», пробиотика «Энтерожермина» и комбинированной лазерной терапии способствует нормализации или тенденции к нормализации показателей системного иммунитета и биоценоза толстой кишки, а также сокращает продолжительность лечения и способствует уменьшению частоты рецидивов хронических форм пиодермий.

Ключевые слова: пиодермии, системный иммунитет, биоценоз кишечника, лечение.

М.О. Dashko¹, O.I. Denysenko²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Complex treatment of pyoderma patients with consideration for indicators of systemic immunity and microbiocenosis of the large intestine

Objective — to increase the effectiveness of treatment of pyoderma with consideration for indicators of systemic immunity and biocenosis of the large intestine.

Materials and methods. 77 patients (aged 18–69) with the profound and surface chronic forms of pyoderma were observed; systemic immunity indicators and biocenosis of the large intestine cavity were assessed by known methods. In the course of treatment, patients were divided into three groups: I comparative group — received standard therapy using immunotropic medication «Immunomax», II comparative group — additionally received probiotic «Enterogermin», III main group — received immunotropic «Immunomax», probiotic «Enterogermin» and combined laser therapy (percutaneous laser irradiation of blood and differentiated external laser therapy) in addition to the standard treatment.

Results and discussion. Patients with the profound and surface chronic forms of pyoderma had substantial changes of systemic immunity indicators associated with manifestations of recurrent immunodeficient condition per T-cell component as well as 1–4 stage dysbiosis of the large intestine cavity. Patients of I group had substantial positive dynamics of individual

systemic immunity indicators, patients of II group — the tendency to normalization of immune parameters and intestine biocenosis status. Patients of III (main) group had the most significant positive dynamics of immune parameters and biocenosis of the large intestine which significantly differed from those of patients of I and II comparative groups, thus proving the efficacy of complex therapy by immunotropic medication «Immunomax», probiotic «Enterogermin» and combined laser therapy in the cases of deep and surface chronic forms of pyoderma.

Conclusions. The administration of immunotropic medication «Immunomax», probiotic «Enterogermin» and combined laser therapy to patients with profound and surface chronic forms of pyoderma helps to normalize or establish the tendency to the normalization of systemic immunity indicators and biocenosis of the large intestine cavity as well as reduces the frequency of chronic pyoderma recurrences.

Key words: pyoderma, systemic immunity, biocenosis of the large intestine, treatment.

Дані про авторів:

Дашко Маріанна Олегівна, асист. кафедри поліклінічної справи, сімейної медицини та дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: marana.dashk@rambler.ru

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

В.О. Кірієнко¹, Г.І. Макуріна¹, Є.С. Якименко²

¹ Запорізький державний медичний університет

² ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

Порушення фізіологічних маркерів психоемоційного напруження та їх корекція з використанням температурно-міографічного тренінгу в комплексній терапії псоріатичної хвороби у хворих з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією

Мета роботи — розробити методику і провести аналіз ефективності комплексної терапії хворих на псоріаз з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією з використанням методів біологічного управління порівняно з традиційним лікуванням.

Матеріали та методи. Обстежено 50 хворих (28 жінок і 22 чоловіки віком від 20 до 60 років) з вульгарним псоріазом, підвищеною масою тіла та артеріальною гіпертензією. Шкірний процес оцінено з використанням індексу PASI. Для оцінки емоційного стану використовувався тест Спілбергера—Ханіна. Психофізіологічне обстеження та курс релаксаційних температурно-міографічних тренінгів проведено за допомогою програмно-апаратного комплексу «Бослаб-професіональний Плюс».

Результати та обговорення. Вивчення клінічних показників перебігу вульгарного псоріазу у хворих з надмірною масою тіла (ІМТ > 25) та артеріальною гіпертензією виявило частіше рецидивування дерматозу в 84 % випадків з достовірним переважанням коморбідності за патологією серцево-судинної системи. Для оцінки ефективності запропонованого комплексного методу терапії сформовано дві групи: I — 24 хворих на вульгарний псоріаз та артеріальну гіпертензію (АГ); II — 26 хворих на вульгарний псоріаз з надмірною масою тіла. Групи розподілено на підгрупи: 1-ша — основна група (ОГ-1), група порівняння (ГП-1); 2-га — основна група (ОГ-2), група порівняння (ГП-2). Пацієнтам основних підгруп для лікування використовували традиційну терапію і методи біологічного управління (курс релаксаційних тренінгів — температурно-міографічний). Хворі підгруп порівняння отримували тільки традиційну терапію. Контрольні обстеження проводили до і після (через 1 міс) лікування. Зниження індексу у хворих, які отримували терапію з використанням температурно-міографічного тренінгу, статистично значимо відрізнялося від результатів пацієнтів, яких лікували лише стандартною терапією. Під час вивчення тривожності за опитувальником Спілбергера—Ханіна у хворих на псоріаз показники тривожності (реактивна тривожність — $(49,67 \pm 0,67)$ бала, особистісна тривожність — $(55,37 \pm 0,36)$ бала) були суттєво і статистично значущо ($p < 0,001$) підвищеними порівняно зі здоровими особами в групі контролю (реактивна тривожність — $(32,20 \pm 0,44)$ бала і особистісна тривожність — $(31,87 \pm 0,64)$ бала). Усе це свідчило про значний вплив психоемоційного статусу на перебіг псоріатичної хвороби. В ході лікування спостерігалось статистично значуще зниження показників реактивної та особистісної тривожності ($p < 0,05$) порівняно з хворими, яких лікували традиційним методом.

Висновки. Докази причинно-наслідкового зв'язку ожиріння із серйозними метаболічними порушеннями і серцево-судинними захворюваннями визначають важливість цієї проблеми для сучасної охорони здоров'я. Псоріаз і ожиріння незалежно впливають на серцево-судинну систему, збільшуючи ризик ранньої смертності. В міру прогресування псоріазу у хворих з надмірною масою тіла психоемоційні порушення закріплюються і формують стереотипи харчової поведінки як спосіб психологічного захисту. В цьому аспекті використання методів біологічного управління набуває пріоритетного напрямку і потребує подальших досліджень з метою підвищення ефективності терапії, поліпшення якості життя хворих і зниження частоти виникнення ускладнень у хворих на псоріаз, особливо з коморбідними станами.

Ключові слова

Надмірна маса тіла, псоріатична хвороба, психопатологічні порушення, психокорекція, біологічний зворотний зв'язок, біофідбек.

На сучасному етапі серед дерматологів — як науковців, так і практичних лікарів — значно підвищився інтерес до психокорекції при шкірних захворюваннях. Цей факт пов'язаний з високим відсотком дерматозів, які супроводжуються психопатологічною симптоматикою. Більшість авторів вважають, що виявлені при дерматозах психічні порушення мають не лише клінічне, а й важливе патогенетичне значення та різною мірою залучені до формування клінічних виявів і динаміки патології шкіри [3, 9].

Різні шкірні реакції є своєрідним відображенням внутрішнього стану людини, зокрема емоційного. Роль «кінетичних еквівалентів» надмірних емоційних навантажень поряд з іншими соматичними порушеннями відіграють також дерматози: псоріаз і червоний плескатий лишай, рецидивуюча кропив'янка, нейродерміт, екзема та інші. Особливий інтерес для дослідників становить псоріатична хвороба, яка є одним з найпоширеніших шкірних захворювань з тривалим хронічним перебігом без кардинальних методів терапії, що має неоднозначну оцінку загального стану проблеми і лежить в основі постійної актуальності наукового пошуку в питаннях як патогенезу, так і терапії псоріазу [6, 7].

Із психопатологічних порушень у хворих на цей дерматоз часто виявляють підвищену втомлюваність, емоційну лабільність, дратівливість, високий рівень ситуативної та особистісної тривожності, депресію. Також для таких хворих характерним є соціальна дезадаптація, що виявляється переживаннями, пов'язаними зі своєю неповноцінністю у суспільстві, невпевненістю у собі, нерішучістю. Відомо, що тривалий стан тривоги зумовлює перелаштування ЦНС за тривожним типом і розбалансування основних медіаторних систем. Можна припустити, що при псоріазі нейрофізіологічні механізми тривоги відіграють суттєву роль у патогенезі дерматозу. Саме тому останніми роками дослідники значну увагу приділяють вивченню психосоматичного компонента цього захворювання та пошуку методів корекції виявлених порушень [13, 14, 21].

На сучасному етапі дедалі частіше спостерігається широкий діапазон коморбідних псоріазу станів, серед яких найважливіше клінічне значення мають поєднання псоріазу з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом [10, 18].

За даними спостережень багатьох авторів, артеріальна гіпертензія є одним з найпоширеніших факторів ризику в популяції хворих на псоріаз та асоційована з несприятливим прогнозом щодо розвитку кардіоваскулярних захворювань і смерті від серцево-судинної патології.

Усі хворі зазначають, що встановлення діагнозу псоріазу є психотравмуючим фактором. У більшості пацієнтів формується гіперфагічний спосіб реагування на стресову ситуацію, що призводить до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень. Таким чином запускаються механізми хибного кола, що дестабілізують функціональний стан систем і стають можливими причинами ініціювання та підтримання загострення хронічних дерматозів, зокрема псоріазу. Слід зазначити, що в міру прогресування псоріазу в пацієнтів з підвищеною масою тіла психоемоційні порушення закріплюються і формують стереотипи харчової поведінки як спосіб психологічного захисту. Саме тому одночасно зі зменшенням маси тіла, що досягається, як правило, зниженням калорійності їжі та збільшенням фізичної активності, у пацієнтів з ожирінням для зміни харчових поведінкових стереотипів і формування адаптації особистості до зменшення ваги є обґрунтованим використання методів, що сприяють корекції психоемоційного статусу [12].

На жаль, орієнтування хворого на співчуття лікаря призвело до того, що пацієнт усе більше стає пасивним об'єктом різноманітних маніпуляцій з боку медичного персоналу [15, 19]. Водночас хворий повністю знімає з себе відповідальність за те, що з ним відбувається, а отже, бере участь у процесі лікування лише пасивно. Тому останнім часом набувають популярності методи біологічного управління, в основі яких лежать принципи біологічного зворотного зв'язку, спрямованого на розвиток та вдосконалення механізмів саморегуляції фізіологічних функцій при різних патологічних станах. Найширше біологічне управління застосовується для корекції психосоматичних порушень [16, 17].

Біологічний зворотний зв'язок (від англ. — biofeedback) є нефармакологічним методом лікування з використанням спеціальної апаратури для реєстрації, посилення і «зворотного повернення» пацієнтові фізіологічної інформації [8]. Суть методу біоадаптивного управління полягає в організації додаткового сенсорного контролю над певним фізіологічним процесом з можливістю подальшого вироблення умовно-рефлекторного регулювання для зміни обраного параметра [18]. Ефективність біофідбека пов'язують з підвищенням аферентації власного тіла, зниженням надмірної активації з боку симпатичної нервової системи, залученням ресурсів свідомості для самоконтролю за довільними фізіологічними реакціями, поліпшенням гомеостатичних механізмів, розширенням можливостей саморегуляції за допомогою створення додаткової

петлі зворотного зв'язку, доступом до нейронних сіток нової кори і гіпокампа і залученням механізмів нейропластичності [5].

Обладнання для біоуправління становить собою набір датчиків, які кріпляться на тіло обстежуваного, панелі перетворювального пристрою та комп'ютера, завдяки яким можна зчитувати інформацію про основні фізіологічні процеси — електричну активність шкіри, електричну активність м'язів, активність грудного і черевного дихання, електро-хвильову активність мозку (електроенцефалограма), роботу серця за ЕКГ (електрокардіограма і її окремі компоненти: частота серцевих скорочень, варіабельність серцевого ритму), просвіт артерій (фотоплетизмограма) та температуру тіла. Для кожного реєстрованого фізіологічного параметра розроблено спеціальні тренінги, що дають змогу досліджуваному отримувати завдання і зворотню візуально-аудіальну інформацію про поточний стан параметра та про успішність власних психологічних спроб вплинути на нього в бажаному напрямі [4]. Кількість регульованих у процесі БЗЗ-тренінгу (БЗЗ — біологічний зворотний зв'язок) параметрів збільшується з кожним роком, однак найчастіше використовуються такі модифікації:

- біологічний зворотний зв'язок за респіраторними показниками;
- біологічний зворотний зв'язок за параметрами, що характеризують діяльність серцево-судинної системи;
- біологічний зворотний зв'язок за температурою і шкірно-гальванічною реакцією;
- електроенцефалографічний зворотний зв'язок;
- електроміографічний зворотний зв'язок;
- мультипараметричний біологічний зв'язок;
- біологічний зворотний зв'язок з використанням стрес-навантаження та психотерапевтичних технік.

Поширена думка про те, що вид біоуправління мало впливає на ефективність терапії і досить отриманої інформації лише за одним параметром, щоб оцінити діяльність усієї нейровегетативної сфери людини [2]. З метою корекції психоемоційного стану хворих на псоріаз у поєднанні з підвищеною масою тіла і артеріальною гіпертензією для дослідження було обрано релаксаційний температурно-міографічний тренінг.

Релаксація — процес, який супроводжується зняттям психічного напруження та призводить до зміни низки психофізіологічних характеристик, що свідчить про зниження цього напруження, виражене різною мірою. Релаксація може бути як мимовільною, так і довільною, досягну-

тою в результаті застосування спеціальних психофізіологічних методик. Особливо важливим стало використання методів релаксації у другій половині ХХ сторіччя, коли в розвинених країнах різко зріс темп життя, внаслідок чого люди стали більше схильними до руйнівного впливу психологічного стресу [20, 22].

Управління тонусом м'язів з використанням електроміограми широко й ефективно використовується для проведення релаксаційного (міографічного) тренінгу. Це зумовлено низкою причин. Насамперед тим, що рухова активність найбільше контролюється свідомістю. Будь-яке скорочення м'язів супроводжується появою електричної активності, характер і амплітуда якої визначаються розміром і ступенем напруження м'яза. Стрессова ситуація або загроза її виникнення завжди супроводжується підвищенням м'язового тону, зростанням електричної активності м'язової тканини, яка може бути відображена за допомогою електроміограми. М'язова активність змінюється в широких межах, але людина усвідомлює лише м'язове напруження, пов'язане з рухом, а високий м'язовий тонус, викликаний емоційним напруженням, часто лишається нижче порога сприйняття. Надання інформації про рівень електричної активності м'язових волокон дає змогу пацієнтові побачити наочно ступінь його напруженості та, зменшивши м'язову активність, досягти стану релаксації за одночасного зниження супутніх стресу рівнів артеріального тиску, ЧСС, частоти дихання, електричної активності м'язів, що сприяє поліпшенню психофізіологічного стану та нормалізації харчової поведінки.

Організм людини реагує на стрес централізацією кровообігу, тобто спазмом периферичних судин, підвищенням артеріального тиску, прискоренням кровотоку; приплив крові до кінцівок зменшується, тому ознакою стресу є охолодження рук. Біоуправління з визначенням температури кінцівок — найбільш поширений метод релаксаційного (температурного) тренінгу, що використовується для контролю рівня стресу паралельно з м'язовим розслабленням.

Певного позитивного ефекту досягнуто у пацієнтів з дерматозами: нормалізація м'язового тону, покращення мікроциркуляції, збільшення температури кінцівок після проведення температурно-міографічного тренінгу у хворих на псоріатичну хворобу сприяє швидшому та ефективнішому загоєнню ран.

Таким чином, окрім психотерапевтичного ефекту, біоадаптивне управління має власний специфічний ефект. У процесі БЗЗ-тренінгу розвиваються як фізіологічні, так і біохімічні

реакції, протилежні тим, що виникають при стресі: посилюється альфа-ритм, нормалізується артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихальних рухів, електрична активність м'язів, зменшується периферичний опір судин, споживання кисню, знижується рівень катехоламінів, кортизолу, реніну і холестерину в плазмі крові [11]. Додатково посилюється активність ендогенної опіоїдної системи та знижується судинна реактивність. Відбувається підтримка гомеостазу на багатьох рівнях, зокрема і балансу симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, нормалізується рівновага між двома півкулями головного мозку, а також між нервовою та імунною системами, що впливає на фізіологічні та емоційні процеси, забезпечує оптимальне використання безлічі функцій організму [1].

Мета роботи — розробити методику та провести аналіз ефективності комплексної терапії хворих на псоріаз з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією з використанням методів біологічного управління в порівнянні з традиційним лікуванням.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 50 хворих (28 жінок та 22 чоловіки віком від 20 до 60 років) на вульгарний псоріаз з підвищеною масою тіла та артеріальною гіпертензією. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Шкірний процес оцінювали шляхом клінічного огляду, а також з використанням індексу PASI (Psoriatic Area and Severity Index) — від 0 (відсутність хвороби) до 72 (найтяжчий перебіг).

Для оцінки емоційного стану хворих на псоріаз використовувався тест Спілберґера—Ханіна. Тест, розроблений Ч.Д. Спілберґером (США) і адаптований Ю.Л. Ханіним, є надійним та інформативним для самооцінки рівня тривоги — реактивної тривожності (як стан) і особистісної тривожності (як стійка характеристика людини). Результати оцінювали в балах: від 20 до 30 — низька тривожність; від 31 до 45 — помірна тривожність; від 46 до 80 — висока тривожність.

Психофізіологічне обстеження та курс релаксаційних температурно-міографічних тренінгів проведено за участю психоневролога з використанням програмно-апаратного комплексу «Бослаб-професіональний Плюс» (комплектація Інституту молекулярної біології та біофізики СО РАМН, Новосибірськ, РФ). Діагностичне психофізіологічне обстеження пацієнти проходили до та після курсу біоуправління. Всі заходи немедикаментозної корекції проведено в спеціально обладнаному приміщенні.

Сеанси тривалістю від 15 до 20 хв проводили 5 разів на тиждень. Курс становив 10 сеансів. Температурно-міографічний тренінг відбувався у положенні хворого лежачи із закритими очима, електрод розташовувався на фронтальному м'язі, а температурний датчик — на вказівному пальці. Пасивний електрод кріпився до мочки вуха.

Для досягнення результатів тренінгу використовували різні стратегії: концентрація на приємних відчуттях, створення позитивних образів, занурення в аутогенний стан та «вільний метод», коли пацієнтові пропонувалося експериментувати і вільно змінювати методики для досягнення зворотного зв'язку, яким слугував звуковий сигнал.

Отримані результати оброблено за допомогою Microsoft Excel з визначенням середніх значень (М) і стандартних відхилень (m).

Результати та обговорення

У дослідженні враховано анамнестичні дані. Дебют псоріазу найчастіше спостерігався у віці від 21 до 40 років. Імовірною причиною виникнення або загострення псоріатичного процесу всі пацієнти називали психоемоційний стрес (смерть близьких людей, розлучення, звільнення з роботи, конфліктні ситуації в сім'ї, на роботі).

У всіх хворих діагностувався поширений вульгарний псоріаз. Часті загострення захворювання реєструвалися у 30 (60 %) осіб, зокрема в осінньо-зимовий період. Псоріаз супроводжувався суб'єктивними симптомами (печіння, свербіж різного ступеня інтенсивності).

У хворих було визначено антропометричні характеристики з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$.

26 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, мали підвищену масу тіла. Ожиріння першого ступеня виявлено у 7 (27 %) осіб, другого — у 7 (27 %) і третього — у 3 (12 %).

Під час обстеження у 24 пацієнтів із псоріатичною хворобою встановлено підвищений артеріальний тиск.

Вивчення клінічних показників перебігу вульгарного псоріазу у хворих з надмірною масою тіла (ІМТ > 25) та артеріальною гіпертензією виявило частіше рецидивування дерматозу у 84 % випадків з достовірним переважанням коморбідності за патологією серцево-судинної системи.

Для оцінки ефективності запропонованого комплексного методу терапії за результатами клінічного дослідження було сформовано дві групи: І — 24 хворих на вульгарний псоріаз та

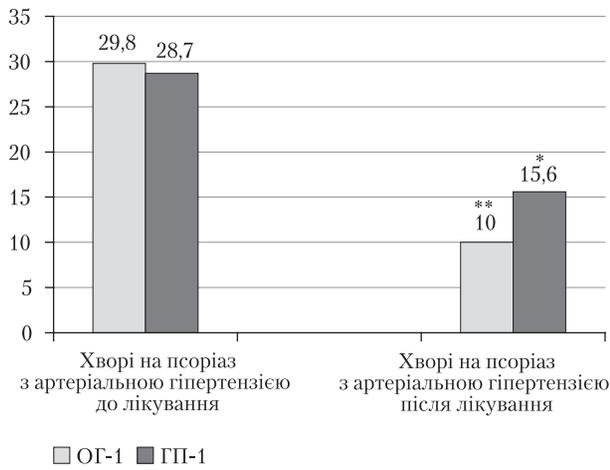


Рис. 1. Динаміка індексу PASI у хворих на псоріаз з артеріальною гіпертензією у процесі лікування

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування; ** $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування та з показниками хворих, що отримували стандартну терапію. Так само на рис. 2.

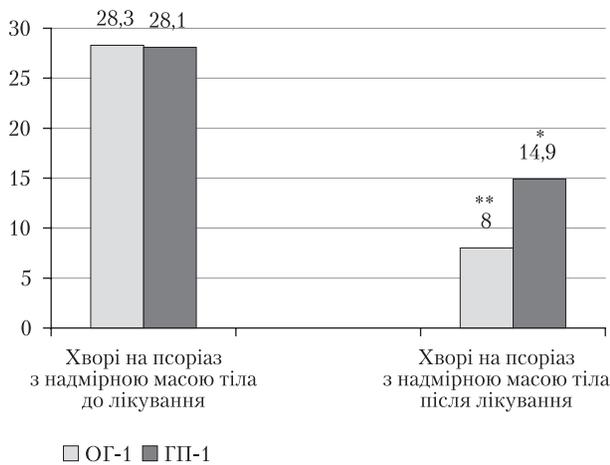


Рис. 2. Динаміка індексу PASI у хворих на псоріаз з надмірною масою тіла у процесі лікування



Рис. 3. Динаміка зниження індексу PASI у хворих на псоріаз з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла у процесі лікування

артеріальну гіпертензію; II – 26 хворих на вульгарний псоріаз з підвищеною масою тіла; групи були репрезентативні за віком, статтю, тяжкістю захворювання. Своєю чергою ці групи розподілено на підгрупи: 1-ша – основна група (OG-1), група порівняння (GP-1); 2-га – основна група (OG-2), група порівняння (GP-2).

Пацієнтам основних підгруп призначали традиційну терапію згідно з вимогами Міністерства охорони здоров'я України та використовували методи біологічного управління (курс релаксаційних тренінгів – температурно-міографічних). Хворі підгруп порівняння отримували лише традиційну терапію. Традиційна терапія включала: дієту з обмеженням жирів; медикаментозну терапію з призначенням кальцію глюконату (10 % розчин внутрішньом'язово по 10 мл щоденно), антигістамінних препаратів – левоцетиризину («Алерону» по 1 таблетці 1 раз на добу), вітамінів B₆, B₁₂ внутрішньом'язово через день № 20, аргініну глутамату (по 1 таблетці 3 рази на добу); місцево: в прогресуючу стадію – мометазон («Елоком крем») на відкриті ділянки тіла, цинку піритіон – на інші ділянки, в стаціонарну стадію – кератолітична терапія.

Для пацієнтів основних підгруп курс релаксаційних тренінгів становив 10 сеансів. Головним завданням хворих було зниження рівнів електроміографічних показників та підвищення температури кінцівок за рахунок максимальної релаксації. Контрольні обстеження проводили до та після (через 1 міс) лікування з визначенням індексу PASI та психологічних досліджень.

На рис. 1, 2 відображено динаміку індексу PASI у хворих на псоріаз основних підгруп та підгруп порівняння у процесі лікування.

Як свідчать дані, наведені на рис. 1, у підгрупі хворих на псоріаз з артеріальною гіпертензією після проведеного стандартного лікування індекс PASI статистично значимо знизився з $28,7 \pm 2,49$ до $15,6 \pm 1,69$ – на 46 % (GP-1). У хворих, які одночасно зі стандартною терапією проходили курс релаксаційних тренінгів (OG-1) індекс PASI зменшувався з $29,8 \pm 2,58$ до $10,0 \pm 1,71$ – на 66 %. Згідно з даними, наведеними на рис. 2, у підгрупі хворих на псоріаз з надмірною масою тіла після стандартного лікування відбулося статистичне зниження індексу PASI з $28,1 \pm 1,99$ до $14,9 \pm 1,85$ – на 47 % (GP-2). У хворих, які додатково до стандартної терапії проходили курс релаксаційних тренінгів (OG-2) також зареєстровано зниження індексу PASI з $28,1 \pm 2,51$ до $8,0 \pm 1,68$ – на 71 %. Такий результат не можна вважати задовільним, оскільки згідно з клінічними рекомендаціями при псоріазі критерієм ефективності лікування вважається зниження

Таблиця. Показники тривожності у хворих на псоріаз (M ± m)

Показник	Здорові	Хворі на псоріаз до лікування	Хворі на псоріаз після лікування	
			КГ (КГ-1 + КГ-2)	ОГ (ОГ-1 + ОГ-2)
ReaT, бали	32,20 ± 0,44	49,67 ± 0,67*	48,34 ± 1,31	43,14 ± 0,91**
OcoT, бали	31,87 ± 0,64	55,37 ± 0,36*	54,04 ± 1,21	48,82 ± 0,87**

Примітка. * Достовірна різниця порівняно зі здоровими, p < 0,001; ** достовірна різниця після лікування між відповідними показниками в основній групі та групі порівняння, p < 0,05.

цього індексу щонайменше на 75 %. Водночас комплексне лікування є більш ефективним. Зниження індексу в пацієнтів, що отримували терапію з використанням температурно-міографічного тренінгу, статистично значимо відрізнялося від результатів пацієнтів, яких лікували лише стандартною терапією. На рис. 3 відображено динаміку індексу у відсотковому співвідношенні.

У хворих на псоріаз психологічні проблеми виявлено у 100 % випадків, навіть коли пацієнт на первинному прийомі стверджував, що їх у нього немає. Під час обстеження виявлялося, що психологічні проблеми у хворих є, а ствердження, що психічних порушень немає, мало захисний характер. З огляду на це у процесі підбирання терапії конкретному хворому важливою є діагностика всього комплексу коморбідності і його впливу на якість життя пацієнта.

Під час вивчення стану тривожності за опитувальником Спілбергера—Ханіна оцінювалася кількісна характеристика особистісної тривожності (OcoT) і реактивної тривожності (ReaT). Пацієнти самостійно заповнювали опитувальники перед призначенням будь-якого лікування. Результати дослідження тривожності у хворих і здорових осіб та в процесі лікування за опитувальником Спілбергера—Ханіна наведено в таблиці.

У хворих на псоріаз показники тривожності (реактивна тривожність — (49,67 ± 0,67) бала, особистісна тривожність — (55,37 ± 0,36) бала) були істотно і статистично значимо (p < 0,001) підвищеними порівняно зі здоровими особами у групі контролю (ReaT — (32,20 ± 0,44) бала і OcoT — (31,87 ± 0,64) бала). Усе це свідчило про значний вплив психоемоційного статусу на перебіг псоріатичної хвороби.

У процесі лікування спостерігалось статистично значиме зниження показників реактивної та особистісної тривожності (p < 0,05) порівняно з хворими, яких лікували традиційним методом (див. таблицю).

Оскільки реактивна тривожність відображає суб'єктивні емоційні переживання (занепокоєння, заклопотаність) з приводу будь-якої ситуації, виявлене високе значення цього показника вка-

зувало на виражене психоемоційне напруження пацієнтів. Своєю чергою особистісна тривожність є відносно стійкою індивідуальною характеристикою, навиком реагування і сприйняттям доволі широкого кола ситуацій. Тому істотне підвищення значення цього показника було свідченням формування стійкої риси характеру хворих, що виявляється постійною тривожністю.

Висновки

Докази причинно-наслідкового зв'язку ожиріння із серйозними метаболічними порушеннями та серцево-судинними захворюваннями визначають важливість цієї проблеми для сучасної охорони здоров'я. Ожиріння перетворилося на серйозну загрозу здоров'ю населення. Наслідком ожиріння є артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, захворювання суглобів, а також тяжкий перебіг дерматозів.

Важливо зазначити, що псоріаз і ожиріння незалежно впливають на серцево-судинну систему, збільшуючи ризик ранньої смертності. У дослідженнях останніх десятиріч встановлено подібні патогенетичні механізми розвитку псоріазу та ожиріння, а також проведено порівняння впливу цих станів на органи і системи людини, що визначає необхідність детального вивчення цього захворювання шкіри як системної патології.

Псоріаз є хронічним захворюванням, клінічні ознаки якого, а іноді й лікування, яке їх ускладнює, можуть погіршувати якість життя пацієнта. В міру прогресування псоріазу у хворих з надмірною масою тіла психоемоційні порушення закріплюються і формують стереотипи харчової поведінки як спосіб психологічного захисту. Це вказує на необхідність зміни харчових поведінкових стереотипів і формування адаптації особистості до зниження надмірної ваги шляхом психотерапевтичної корекції. У терапії псоріазу з психологічними розладами найбільш доцільним є комплексний підхід, що передбачає поєднання дерматотропних засобів та корекцію психоемоційного стану хворих. Водночас деякі автори зауважують, що недооцінка стресорних

факторів і психологічних розладів при псоріазі позбавляє ефективного лікування хворих.

Система ланцюгів і завдань психокорекційної роботи при ожирінні залежить від вікових, особистісних, соціально-психологічних і мотиваційних факторів і повинна ґрунтуватися на виявленні та корекції тих особистісних характеристик, які сприяють становленню гіпераліментатції і гіподинамії як форми патологічного реагування на психотравму. В цьому аспекті використання методів біологічного управління набуває пріоритетного

напрямку і потребує подальших досліджень з метою підвищення ефективності терапії, покращення якості життя хворих та зниження частоти виникнення ускладнень у хворих на псоріаз, особливо з коморбідними станами.

Таким чином, дослідження перебігу псоріазу в пацієнтів з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією і вдосконалення терапевтичних заходів у цих категорій хворих є сучасним і актуальним завданням дерматовенерологів і лікарів інших спеціальностей.

Список літератури

1. Гендугова А.М. Бос-тренінг при ранніх формах хронічної цереброваскулярної патології // Дис. ...к. мед. н.: 14.00.13.— М., 2008.— С. 52—84.
2. Карвасарський Б.Д. Неврози.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1990.— 576 с.
3. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В., Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби.— Вінниця: Нова Книга, 2006.— 424 с.
4. Луценко Е.Л. Эффективность психофизиологических тренингов с биологической обратной связью при разных особенностях личности // Вісн. ХНУ імені В.Н. Каразіна. Серія: Психологія.— 2010.— № 913.— С. 109—115.
5. Луценко О.Л. Психофізіологія: прикладні аспекти: навчально-методичний посібник.— Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011.— С. 24—26.
6. Павлова О.В., Скрипкин Ю.К. Новые аспекты патогенеза псориаза: психонейроиммунные взаимодействия // Вестн. дерматол.— 2007.— № 3.— С. 9—11.
7. Розов В.І. Адаптивні антистресові психотехнології: навчальний посібник.— К.: Кондор, 2009.— 278 с.
8. Сайт американської асоціації прикладної психофізіології і біологічної зворотної зв'язі (AAPB) <http://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3285>.
9. Собенников В.С., Белялов Ф.И. Соматизация и психосоматические расстройства: монография.— Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010.— 230 с.
10. Юцковский А.Д., Дубняк Н.С., Федорова Е.Б., Фронек А.А. К проблеме психогенных дерматозов // Рос. журн. кож. и венер. болезней.— 2006.— № 4.— С. 29—32.
11. Batavia M., Gianutsos J.G., Kambouris M. Augmented auditory feedback device // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 1997.— Vol. 78 (12)— P. 1389—1392.
12. Cuijpers P., Andersson G., Donker T., Van Straten A. Psychological treatment of depression: Results of a series of meta-analyses // Nordic Journal of Psychiatry.— 2011.— Vol. 65, N 6.— P. 354—364.
13. Fortune D.G., Richards H.L., Griffiths C.E. Psychologic factors in psoriasis // Dermatol. Clin.— 2005.— Vol. 23.— P. 681—694.
14. Gupta M.A. Psychiatric comorbidity in dermatologic disorders / In: Walker C., Papadopoulos L. Psychodermatology // Cambridge University Press.— 2005.— Vol. 158.— P. 29—43.
15. Kranitz L., Lehrer P. Biofeedback applications in the treatment of cardiovascular diseases // Cardiol Rev.— 2004.— N 12.— P. 177—181.
16. Lehrer P.M., Vaschillo E., Vaschillo B. et al. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow // Psychosomatic Medicine.— 2003.— N 65.— P. 796—805.
17. Schmitt J., Ford D. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2010.— Vol. 24.— P. 885—892.
18. Schwartz M. Biofeedback: a practitioners Guide.— New-York, The Guilford Press.— 1995.— P. 288—290.
19. Siepmann M., Aykac V., Unterdorfer J. et al. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects // Applied Psychophysiology and Biofeedback.— 2008.— N 33 (4)— P. 195—201.
20. Walker C., Papadopoulos L. Psychodermatology // Cambridge University Press.— 2005.— 158 p.
21. Warnecke C., Manousaridis I., Herr R. et al. Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study // Eur. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 21.— P. 761—770.
22. Zalewska A., Miniszewska J., Chodkiewicz J., Narbutt J. Acceptance of chronic illness in psoriasis vulgaris patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2007.— Vol. 21, N 2.— P. 235—242.

В.А. Кириєнко¹, Г.І. Макурина¹, Е.С. Якименко²

¹Запорозький державний медичний університет

³УНМЦ «Університетська клініка» Запорозького державного медичного університета

Нарушение физиологических маркеров психоземotionalного напряжения и их коррекция с использованием температурно-миографического тренинга в комплексной терапии псориазической болезни у больных с избыточной массой тела и артериальной гипертензией

Цель работы — разработать методику и провести анализ эффективности комплексной терапии больных псориазом с избыточной массой тела и артериальной гипертензией с использованием методов биологического управления по сравнению с традиционным лечением.

Матеріали і методи. Обстежено 50 хворих (28 жінок і 22 чоловіки в віці від 20 до 60 років) з вульгарним псоріазом, підвищеною масою тіла і артеріальною гіпертензією. Кожний процес оцінювали з використанням індекса PASI. Для оцінки емоціонального стану використано тест Спілберґера—Ханіна. Психофізіологічне обстеження і курс релаксаційних температурно-міографічних тренінгів проводилися з допомогою програмно-апаратного комплексу «Бослаб-професіональний Плюс».

Результати і обговорення. Изучение клинических показателей течения вульгарного псориаза у больных с избыточной массой тела (ИМТ > 25) и артериальной гипертензией выявило более частое рецидивирование дерматоза в 84 % случаев с достоверным преобладанием коморбидности по патологии сердечно-сосудистой системы. Для оценки эффективности предложенного комплексного метода терапии были сформированы две группы: I — 24 больных вульгарным псориазом и артериальной гипертензией; II — 26 больных вульгарным псориазом с избыточной массой тела. Группы распределены на подгруппы: 1-я — основная группа (ОГ-1), группа сравнения (ГС-1); 2-я — основная группа (ОГ-2), группа сравнения (ГС-2). Пациентам основных подгрупп для лечения использовали традиционную терапию и методы биологического управления (курс релаксационных тренировок — температурно-миографических). Больные подгрупп сравнения получали только традиционную терапию. Контрольные обследования проводились до и после (через 1 месяц) лечения. Снижение индекса у больных, принимавших терапию с использованием температурно-миографического тренинга, статистически значимо отличалось от результатов пациентов, получавших только стандартную терапию. При изучении тревожности по опроснику Спилберґера—Ханіна у больных псоріазом показателі тривожності (реактивна тривожність — $(49,67 \pm 0,67)$ бала, личностна тривожність — $(55,37 \pm 0,36)$ бала) були суттєво і статистично значимо ($p < 0,001$) підвищеними по порівнянню со здоровими людьми в контролі (реактивна тривожність — $(32,20 \pm 0,44)$ бала і личностна тривожність — $(31,87 \pm 0,64)$ бала). Все це свідчувало про значительном вплив психоемоціонального статусу на перебіг псоріатическої хвороби. В ході лікування спостерігалося статистично значиме зниження показателі реактивної і личностної тривожності ($p < 0,05$) по порівнянню з хворими, яких лічили традиційним методом.

Висновки. Доказательства причинно-следственной связи ожирения с серьезными метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями определяют важность этой проблемы для современного здравоохранения. Псориаз и ожирение независимо влияют на сердечно-сосудистую систему, увеличивая риск ранней смертности. По мере прогрессирования псориаза у больных с избыточной массой тела психоемоциональные нарушения закрепляются и формируют стереотипы пищевого поведения как способ психологической защиты. В этом аспекте использование методов биологического управления приобретает приоритетное направление и требует дальнейших исследований с целью повышения эффективности терапии, улучшения качества жизни больных и снижения частоты возникновения осложнений у больных псориазом, особенно с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: избыточная масса тела, псоріатическа хвороба, психопатологічні порушення, психокорекція, біологічна зворотна зв'язь, біофідбек.

V.O. Kiriyyenko¹, G.I. Makurina¹, E.S. Yakymenko²

¹Zaporizhzhya State Medical University

²ESMC «University Clinic» of Zaporizhzhya State Medical University

Violation of physiological markers of mental and emotional stress and their correction with the use of temperature-myographic training in complex treatment of psoriasis in overweight hypertensive patients

Objective — to develop methods and to analyze the effectiveness of complex treatment of psoriasis in overweight hypertensive patients with the use of biological control methods as compared to conventional treatment.

Materials and methods. The object of study was 50 patients (28 women and 22 men aged 20–60 years) with psoriasis vulgaris, overweight and hypertension. Cutaneous process was evaluated using an index PASI. Spielberg-Hanin test was used to assess the emotional state. Psychophysiological assessment and a course of relaxation temperature-myographic trainings were conducted with the use of hardware-software complex «BOSLAB professional Plus».

Results and discussion. The study of clinical indicators of psoriasis vulgaris progression in overweight (BMI > 25) hypertensive patients showed a more frequent recurrence of dermatosis in 84 % cases and a significant prevalence of cardiovascular comorbidity. 2 groups were formed to evaluate the effectiveness of the proposed integrated method of therapy: I — 24 patients with psoriasis vulgaris and hypertension; II — 26 patients with psoriasis vulgaris and overweight. These groups were divided into subgroups: 1 — main group (MG-1), comparison group (CG-1); 2nd — main group (MG-2), comparison group (CG-2). Patients of major subgroups were treated using traditional therapy and methods of biological control (a course of relaxation temperature-myographic trainings). Patients in comparison subgroups received only traditional therapy. Follow-up examinations were performed before and after (1 month) treatment. The decrease in the index in patients receiving therapy with the use of temperature-myographic training was statistically significantly different from that in patients treated with standard therapy alone. The study of anxiety based on Spielberg-Hanin questionnaire in patients with psoriasis showed that anxiety performance, (reactive anxiety — (49.67 ± 0.67) points, trait anxiety —

(55.37 ± 0.36) points) were statistically significantly increased ($p < 0.001$) compared with healthy individuals in the control (ReaAn – (32.20 ± 0.44) points and TrAn – (31.87 ± 0.64) points). All this is indicative of the significant influence of mental and emotional status for psoriatic disease. During treatment, a statistically significant decline in reactive and personal anxiety ($p < 0.05$) compared with patients treated with the traditional method was observed.

Conclusions. Evidence of a causal relationship of obesity with serious metabolic disorders and cardiovascular diseases define the importance of this problem for modern healthcare. Psoriasis and obesity independently influence the cardiovascular system increasing the risk of premature death. The progression of psoriasis in patients with increased weight, psychoemotional disorders are fixed and form patterns of eating behavior as a means of psychological protection. In this respect, the use of biological control methods becomes a priority and requires further research aimed at an increase of the effectiveness of therapy, improvement of life quality and reduction of incidence of complications in patients with psoriasis, especially those with comorbid conditions.

Key words: overweight, psoriatic disease, psychopathologic disorders, psycho-correction, biofeedback.

Дані про авторів:

Кірієнко Влада Олександрівна, ст. лаборант, здобувач кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету
69063, м. Запоріжжя, вул. Кірова, 67. E-mail: vladen_88@mail.ru, dermatology-zsmu@mail.ru

Макуріна Галина Іванівна, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

Якименко Євгенія Сергіївна, лікар-невропатолог ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

Т.М. Повханич-Грицяк

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

Вплив генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму окремих генів на особливості розвитку псоріазу та його клінічного перебігу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 57 хворих на псоріаз. Залежно від ступеня тяжкості псоріатичної хвороби їх було розподілено на дві групи: I — з легким та середнім (30 хворих), II — з тяжким (27 хворих). Пацієнтів комплексно обстежено загальноклінічними методами. Всім хворим проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів TNF- α та MTHFR у зразках периферичної крові. Дослідження виконувалися в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» з використанням полімеразної ланцюгової реакції та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Результати та обговорення. Під час дослідження поліморфізму C677T гена MTHFR та G308A гена TNF- α виявлено такі частоти генотипів залежно від тяжкості захворювання. I групу хворих становили 50,0 % гомозигот CC, 40,0 % гетерозигот CT та 10,0 % гомозигот TT; 13,33 % гетерозигот AG та 86,67 % гомозигот GG. II групу пацієнтів становили 14,82 % гомозигот TT, 66,66 % гетерозигот CT та 18,52 % гомозигот TT; 37,03 % гетерозигот AG та 66,97 % гомозигот GG. Серед обстежених не виявлено носіїв 308AA-генотипу. В пацієнтів з легким ступенем тяжкості дерматозу відсутній гомозиготний варіант 677TT гена MTHFR. Аналізуючи розподіл комбінацій генотипів за поліморфними варіантами C677T гена MTHFR та G308A гена TNF- α у хворих на псоріаз залежно від тяжкості захворювання, виявлено, що комбінація 677CC/308GG-генотипів має протективний ефект до розвитку псоріазу тяжкого ступеня.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що у хворих з генотипами 677TT та 677CT гена MTHFR і генотипом 308GA гена TNF- α достовірно частіше спостерігається тяжчий перебіг псоріазу порівняно з носіями генотипу 677CC гена MTHFR та генотипу 308GG гена TNF- α . Комбінація генотипів 677CC/308GG у пацієнтів знижує ризик виникнення тяжких форм захворювання.

Ключові слова

Псоріаз, ступінь тяжкості, генетичний поліморфізм, алель, генотип, ген MTHFR, ген TNF- α .

Питання розроблення і впровадження «генетичного паспорта» для хворих на псоріаз лишається надзвичайно актуальним. У світовій літературі описано вплив численних генів на розвиток захворювання, а для окремих генів встановлено інформативні асоціації щодо ризику розвитку псоріазу [4, 9, 11]. Подібні дослідження проведено і у хворих української популяції, зокрема визначено асоціацію поліморфних варіантів гена MTHFR зі зростанням ризику розвитку псоріазу [10], але не менше значення має дослідження впливу генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу. На нашу думку, виділення провідних патогенетичних ланок захворювання та аналіз відповідних генів-кандидатів є перспективним для з'ясування природи захво-

рювання та розроблення лікувальних і профілактичних заходів з урахуванням індивідуальних особливостей хворих. Показано, що генетичне тестування може допомогти не лише прогнозувати перебіг, а й оцінювати ймовірність розвитку ускладнень [8, 11]. Наведені у літературних джерелах дані щодо впливу поліморфізму генів MTHFR та TNF- α на розвиток псоріазу окремі автори вважають добре відтворюваними [5, 8, 9]. Їх підтверджено результатами додаткового лабораторного обстеження хворих. Менше уваги приділено аналізу впливу поєднань (або комбінацій) алелів та генотипів генів MTHFR, TNF- α на перебіг псоріазу.

Мета роботи — дослідити вплив генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 57 хворих на псоріаз, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській клінічній шкірно-венерологічній лікарні, зокрема 37 чоловіків та 20 жінок віком від 19 до 66 років. Пацієнтів комплексно обстежено, зокрема, з'ясовано скарги, анамнез хвороби та життя, сімейний анамнез, проведено огляд, загальні лабораторні та в разі потреби спеціальні дослідження (біохімічне дослідження крові, аналіз крові на глюкозу, дослідження на паразитарні гриби, УЗД). Особливу увагу звертали на наявність алергійних захворювань і схильність до них у сім'ї, а також на супутні патології та вплив провокуючих факторів. Детально аналізували форму та особливості перебігу псоріазу з метою визначення його тяжкості, також додатково оцінювали вплив спадкових чинників на тяжкість перебігу хвороби.

У 4 обстежених виявлено легкий ступінь тяжкості псоріатичного процесу, у 26 — середній, у 27 — тяжкий. Незначну кількість хворих з легким ступенем тяжкості дерматозу, очевидно, можна пояснити тим, що такі пацієнти нечасто перебувають на стаціонарному лікуванні (здебільшого лікуються самостійно чи амбулаторно).

У зв'язку з відсутністю єдиного загальноприйнятого підходу до визначення ступеня тяжкості псоріазу було використано:

- найдоступніший метод, що ґрунтується на оцінюванні площі ураженої шкіри;
- індекс PASI, суть якого полягає у визначенні площі залученої в патологічний процес шкіри та вираженості основних клінічних ознак псоріазу (еритеми, лущення, інфільтрації);
- усі наявні дані комплексного обстеження пацієнтів з урахуванням загального стану, супутньої патології, ураження нігтів та суглобів, ефекту терапії та тривалості ремісії, частоти й інтенсивності загострень, впливу захворювання на якість життя.

Враховуючи клінічні особливості хворих, залежність клінічного перебігу від тяжкості псоріатичного процесу, а також незначну кількість пацієнтів з легким перебігом захворювання, хворих було розподілено на дві групи:

I — з легким та середнім ступенями тяжкості псоріатичної хвороби (30 хворих);

II — з тяжким ступенем захворювання (27 хворих).

Проаналізовано базові клінічні параметри хворих обох груп для з'ясування імовірних відмінностей за статтю, віком, індексом маси тіла, тривалістю захворювання.

Усім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів TNF- α та

MTHFR у зразках периферичної крові. Дослідження проведено в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Зразки ДНК з отриманого матеріалу виділяли стандартним методом за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» фірми «АмпліСенс». Молекулярно-генетичне дослідження проводили з використанням полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Залежно від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції в ампліфікованій ділянці ДНК продукти рестрикції мали різну молекулярну вагу в горизонтальному 2 % агарозному гелі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням стандартного критерію χ^2 з поправкою Єтса, розрахунку показника співвідношення шансів (OR) з довірчими інтервалами (програма Statistica 6.0, OR — calculator).

Результати та обговорення

I групу склали 19 чоловіків та 11 жінок. Вік хворих — від 18 до 57 років, тривалість захворювання — від 2 тижнів до 33 років. Уперше захворювання виявлено у віці від 6 до 52 років. У I групі було 5 пацієнтів з надмірною масою тіла. В переважній більшості пацієнтів (28) діагностовано вульгарний псоріаз, в 1 — псоріаз волосистої частини голови, в 1 — ексудативний псоріаз. У хворих з легким та середнім ступенями дерматозу вияви захворювання здебільшого обмежувалися ураженнями гладенької шкіри та волосистої частини голови. Патологічний процес був представлений висипкою у вигляді дрібних папульозних елементів рожевого, червоного кольору з тенденцією до периферичного росту та злиття у бляшки різноманітних розмірів і форм, укритих пластинчастими лусочками різного розміру, іноді була інфільтрація. В окремих випадках на долонях і підшвах виявлялися буровато-коричневі гіперкератотичні папули та бляшки, вкриті сухими бурими лусочками, а також тріщини. Суб'єктивно хворі скаржилися на періодичний свербіж, печіння та відчуття стягнутості шкіри. Ураження нігтів спостерігалося у 7 пацієнтів вибірки: нігтьові пластини вкриті крапкоподібними заглибленнями («синдром наперстка») або деформовані, потовщені, жовтувато-брудного кольору, крихкі по периферії. Суглоби в патологічний процес не залучалися. Загальний стан не порушувався, після лікування наставало значне покращення, ремісії були тривалими, загострення — рідкісними та незначної інтенсивності, серед супутніх патоло-

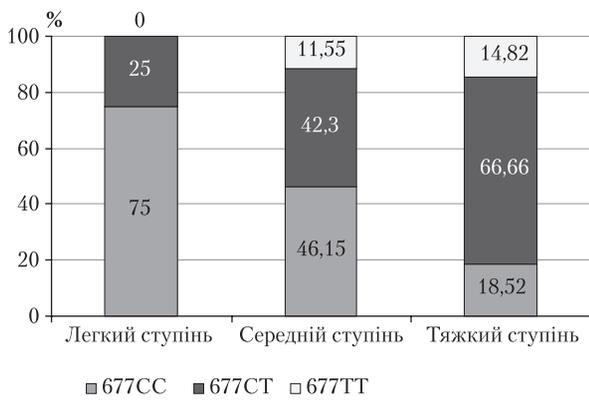


Рис. 1. Розподіл генотипів за поліморфним варіантом С677Т гена МТНFR у хворих залежно від ступеня тяжкості псоріазу

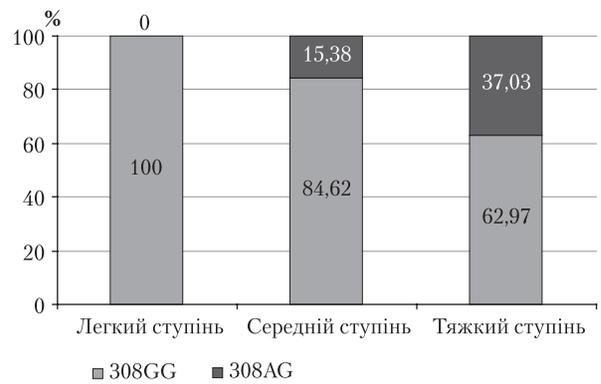


Рис. 2. Розподіл генотипів за поліморфним варіантом G308A гена TNF-α у хворих залежно від ступеня тяжкості псоріазу

гій були лише легкі, суттєвого негативного впливу захворювання на якість життя не виявлено.

До II групи увійшли 18 чоловіків та 9 жінок віком 18–66 років, тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 52 років, дебют захворювання реєструвався у віці 3–55 років. У 10 хворих вибірки була надмірна маса тіла. В 19 пацієнтів діагностовано вульгарний псоріаз, у 4 — ексудативний, у 2 — краплеподібний, в 1 — пустульозний, в 1 — псоріатичну еритродермію. У патологічний процес залучалася значна площа шкіри (понад 10 %), індекс PASI перевищував 30 балів. У випадку псоріатичної еритродермії патологічний процес мав універсальний характер, уражувався майже увесь загальний покрив за винятком волосистої частини голови, обличчя, згинальної поверхні колінних суглобів; шкіра в місцях ураження була значно інфільтрована, застійно-червоного кольору (місцями з бурим відтінком); спостерігалися ерозивні поверхні лінійного характеру, вкриті серозно-геморагічними кірочками. У хворих з тяжким ступенем псоріатичного процесу зазвичай порушувався загальний стан, часто були уражені нігті, суглоби та внутрішні органи, процес супроводжувався вторинними мікробними ураженнями шкіри та суперінфекцією. Часто хвороба характеризувалася відсутністю сезонності в перебігу, рецидивними формами, резистентністю до терапії, інтенсивними загостреннями, нетривалими ремісіями. Тяжка форма псоріазу значною мірою погіршує якість життя, становить суттєву проблему в повсякденному житті хворих, вони відчувають фізичний та психологічний дискомфорт, невпевненість у собі, мають труднощі у професійній та соціальній адаптації. Через страх мати непривабливий вигляд пацієнти уникають соціальної активності, обмежують спілкування з людьми, пошук партнерів та інтимні стосунки.

За даними окремих авторів, поліморфізм досліджених генів асоціюється з ризиком розвитку псоріазу, але ці результати містять певні суперечності [1–3, 14, 15]. А.М. Федота та співавт. продемонстрували вплив поліморфізму гена МТНFR на розвиток захворювання в українській популяції [10]. Окрім того, з'явилися перші повідомлення про вплив цього поліморфізму на перебіг захворювання, в яких було показано, що 677СТ та 677ТТ-генотипи асоційовані з тяжким перебігом псоріазу [5, 12]. Частоти генотипів за геном МТНFR залежно від тяжкості захворювання, виявлені в нашому дослідженні, відображено на рис. 1. Розподіл генотипів у хворих за ступенем тяжкості відповідав закону Харді–Вайнберга в усіх трьох групах ($p > 0,05$). У чотирьох хворих з легким ступенем не виявлено 677ТТ-генотипу.

Дослідженню впливу поліморфізму G308A гена TNF-α присвячено менше робіт, здебільшого досліджувалися цитокіни в псоріатичних утвореннях [1, 6, 7, 13]. Перші роботи, виконані понад п'ятнадцять років тому, стосувалися дослідження різних популяцій [9, 11]. Переконливих результатів не було отримано, але існують дані, що G308A, A238G-поліморфні варіанти промоторної зони гена TNF-α зумовлюють різні ризики розвитку захворювання [6, 8, 14]. В обстежених нами хворих з легким ступенем тяжкості дерматозу виявлено лише 308GG-генотип. Відображена на рис. 2 частота генотипів за геном TNF-α з урахуванням ступеня тяжкості дещо відрізняється від популяційних частот, визначених у представників білої раси, що може свідчити про можливий вплив поліморфізму промоторної зони G308A також на ризик розвитку псоріазу. Як і в більшості досліджень, в обстежених нами пацієнтів не виявлено гомозиготних носіїв 308AA-генотипу (див. рис. 2).

Таблиця. Частота генотипів за поліморфними варіантами С677Т гена МТНFR та G308А гена TNF-α у хворих на псоріаз

Генотип (ген)	I група (n = 30)		II група (n = 27)		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ ²	OR	p	95 % CI
677CC (МТНFR)	15	50,00	5	18,52	6,18	0,23	0,02	0,07–0,76
677CT (МТНFR)	12	40,00	18	66,66	4,05	3,06	0,045	1,02–8,86
677TT (МТНFR)	3	10,00	4	14,82	1,57	0,32	0,69	0,32–7,73
677C allele	42	70,00	28	51,85	3,95	0,46	0,046	0,21–0,29
677T allele	18	30,00	26	48,15	3,95	2,17	0,046	1,01–4,67
308GG (TNF-α)	26	86,67	17	62,97	4,31	0,26	0,034	0,07–0,97
308GA (TNF-α)	4	13,33	10	37,03	4,31	3,82	0,034	1,03–14,18
308G allele	56	93,34	44	81,48	3,71	3,18	0,06	0,93–10,13
308A allele	4	6,66	10	18,52	3,71	0,31	0,06	0,09–1,07

Розподіл генотипів у хворих залежно від ступеня тяжкості відповідав закону Харді–Вайнберга в усіх трьох групах (p > 0,05). Частота генотипів у пацієнтів з легким та середнім ступенями тяжкості перебігу не мала достовірних відмінностей, тому, враховуючи клінічний перебіг захворювання і тяжкість псоріатичних уражень, було проаналізовано вплив генетичного поліморфізму з урахуванням зазначених вище клінічних груп. У таблиці наведено результати порівняльного аналізу частот генотипів досліджених генів.

У хворих I групи була достовірно підвищеною частота 677CC-генотипу за геном МТНFR на відміну від пацієнтів II групи (таблиця). Під час розрахунку показника співвідношення шансів (OR) виявлено протективний ефект 677CC генотипу до тяжкого перебігу захворювання. Частота поширення 677TT-генотипу не відрізнялася в групах порівняння. Майже 70 % хворих II групи мали 677CT-генотип, у I групі його виявлено в 40 % випадків. За результатами статистичного аналізу встановлено значущі відмінності у розподілі гетерозиготного варіанта гена (див. таблицю), такі ж значущі відмінності визначено під час аналізу розподілу алелей у групах порівняння. 677T allele достовірно частіше був поширеним серед пацієнтів II групи, а 677C allele – серед хворих I групи. Ці дані свідчать про те, що поліморфізм гена МТНFR впливає на тяжкість перебігу псоріазу. При 677T allele в гомозиготному або гетерозиготному стані спостерігався достовірно тяжчий перебіг захворювання. За даними деяких авторів, виявлено асоціацію між тяжкістю перебігу та 677TT, 677CT-генотипами, які корелювали з рівнями

гомоцистеїну, фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові, що свідчить про необхідність проведення досліджень у хворих на псоріаз для призначення відповідної терапії [9, 15]. За результатами малайзійських дослідників подібної кореляції з рівнем гомоцистеїну не виявлено, але спостерігалася негативна кореляція між несприятливими генотипами та рівнем фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові [14]. Представлена патогенетична ланка, пов'язана з фолатним обміном, не єдина, за даними багатьох авторів, запальні процеси істотно впливають на тяжкість перебігу псоріазу, що визначає потребу в протизапальній терапії. В окремих роботах показано, що поліморфні варіанти гена TNF-α модифікують ризик розвитку захворювання та тяжкість його перебігу [2, 8].

У хворих обох груп (див. таблицю) не виявлено 308AA-генотипу гена TNF-α. Частота поширення алеля 380A не перевищує 11 % у представників білої раси, що встановлено і щодо української популяції [3, 11]. Спостерігалися достовірні відмінності у розподілі 308GG та 308GA-генотипів, 308GG-генотип достовірно частіше виявлялися у I групі, 308GA – у II групі. Порівняння частот алелей за геном TNF-α достовірних відмінностей не виявило. Отже, поліморфізм гена TNF-α також впливає на тяжкість перебігу псоріазу, за наявності 308GA-генотипу ризик розвитку псоріазу тяжкого ступеня зростає у 3,82 рази. Показник співвідношення шансів (OR) за наявності 677CT-генотипу в пацієнтів обох груп становив 3,06, отже, за наявності цього генотипу ризик розвитку псоріазу тяжкого перебігу зростав у 3,06 рази. Наступним кроком був аналіз комбінацій генотипів

двох генів у групах порівняння з метою з'ясування питання, яким чином два несприятливих алелі або генотипи можуть модифікувати тяжкість перебігу захворювання.

На рис. 3 наведено результати аналізу розподілу комбінацій генотипів за поліморфними варіантами С677Т гена МТНFR та G308А гена TNF-α у хворих на псоріаз залежно від тяжкості його перебігу. У I групі комбінацію генотипів 677CC/308GG виявлено в 14 (46,66 %) випадках, у II групі — у 2 (7,40 %). Отримані дані достовірно різнилися ($\chi^2 = 10,48$; $p < 0,01$; OR = 0,09; 95 % CI: 0,02—0,46), тобто зазначена комбінація генотипів мала протективний ефект до розвитку псоріазу тяжкого ступеня.

Розподіл інших комбінацій генотипів у групах порівняння не мав достовірних відмінностей (рис. 3). Водночас виявлено певні спільні особливості, притаманні носіям комбінацій генотипів — 677CT/380GA. У 7 з 8 хворих перебіг псоріазу не характеризувався сезонністю. У цих пацієнтів практично не було ремісій, вони важко піддавалися лікуванню. Часто реєструвалися супутні патології травного каналу (панкреатит, гепатит в анамнезі, холецистит, жировий гепатоз печінки), зміни в загальному аналізі крові (лейкоцитоз, зростання ШОЕ) та у формулі крові (низькі показники сегментоядерних нейтрофілів та високі — лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів), в окремих випадках виявлено високий рівень глюкози в крові, надмірну масу тіла.

У дослідженні також було детально проаналізовано вплив сімейного анамнезу на клінічний перебіг псоріазу. В I групі псоріаз у сімейному анамнезі мали 12 (40 %) пацієнтів, необтяжений — 18 (60 %). До II групи увійшли 12 (44,5 %) хворих з обтяженим сімейним анамнезом, 15 (55,5 %) — з необтяженим. Достовірних відмінностей у групах за цим показником не виявлено. Отже, обтяженість анамнезу псоріазом не впливала на тяжкість перебігу захворювання. Псоріаз у сімейному анамнезі часто асоціюється з раннім початком захворювання — здебільшого в молодому та підлітковому віці (в одного хворого

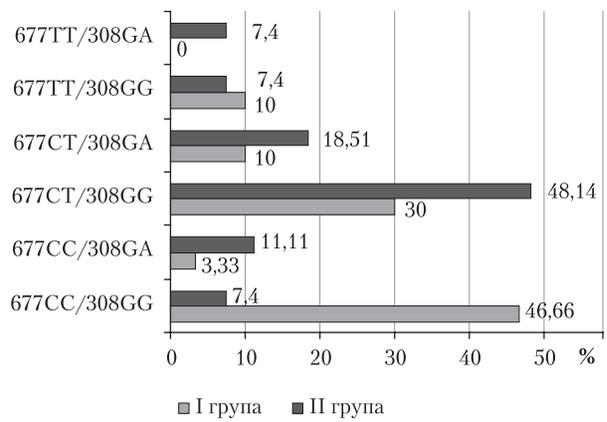


Рис. 3. Розподіл комбінацій генотипів за поліморфними варіантами С677Т гена МТНFR та G308А гена TNF-α у хворих на псоріаз

вибірки псоріаз констатовано в віці 3 роки), торпідним та резистентним до лікування перебігом, відсутністю сезонності, неповними та нетривалими ремісіями, ураженням нігтів і суглобів.

Проведена робота та встановлені асоціації вказують на кілька патогенетичних ланок у формуванні певної тяжкості перебігу захворювання. Подальші дослідження та сукупний аналіз клінічних, генетичних, лабораторних показників є перспективними для прогнозування перебігу захворювання та розроблення низки профілактичних заходів.

Висновки

1. У хворих з 677TT та 677CT-генотипами гена МТНFR достовірно частіше спостерігається тяжчий перебіг псоріазу порівняно з носіями генотипу 677CC.
2. У хворих з 308GA-генотипом гена TNF-α також достовірно частіший тяжчий перебіг псоріазу порівняно з носіями генотипу 308GG.
3. Комбінація генотипів 677CC/308GG у хворих знижує ризик розвитку тяжких форм захворювання.
4. Не виявлено впливу обтяженого сімейного анамнезу на тяжкість перебігу псоріазу.

Список літератури

1. Бекирова Є.Ю. Влияние витамина D на уровень провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α в культуральной среде клеточной культуры кератиноцитов больных псориазом с D-дефицитом // Таврич. мед.-биол. вестн.— 2012.— Т. 15, № 4 (60).— С. 61—63.
2. Кубанова А.А., Знаменская Л.Ф., Фриго Н.В. и др. Маркеры эффективности инфликсимаба у больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол.— № 5.— 2011.— С. 64—69.
3. Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф. Генетические аспекты псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— № 4.— 2009.— С. 20—26.
4. Калюжна Л.Д., Білоклицька Г.Ф. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ: навчальний посібник.— К.: Грамота, 2007.— 272 с.
5. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Голубцов В.И., Корхмазова С.А. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— № 1.— 2011.— С. 23—27.
6. Кунгуров Н. В., Филимонкова Н.Н., Топычканова Е.П. Системная воспалительная реакция и явления дислипидемии при псориазе // Фундаментальные исследования.— № 9.— 2013.— С. 188—194.
7. Охлопков В.А., Медведчиков Е.К., Долгих Т.И. и др. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псо-

- риазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестн. дерматол. и венерол.— № 4.— 2010.— С. 33—39.
8. Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориагический процесс. Издание 4 (испр. и доп.).— М.: МΥΡΕ, 2012.— 94 с.: ил.
 9. Петрова Е.А., Охлопков В.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов Toll-рецепторов 4 и 9 типов // Фундаментальные исследования.— № 9.— 2013.— С. 435—439.
 10. Федота А.М., Рыжко П.П., Рощенюк Л.В. и др. Полиморфизм С677Т гена МТНFR у больных псориазом // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: біологія.— Вип. 12.— 2010.— № 920.— С. 37—41.
 11. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом // Вестн. дерматол. и венерол.— № 4.— 2011.— С. 14—19.
 12. Хурані І.Ф. Вплив мутації генів МТНFR та ММР-12 на активність прооксидантних та профібротичних агентів та рівень гомоцистеїну у хворих на рак грудної залози // Клин. онкол.— № 4 (4).— 2011.— С. 1—4.
 13. Чернишов П.В., Водяник М.А., Коляденко К.В. Поліпептидний цитокін-фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) та його розчинні рецептори (TNF-R55, TNF-R75) при псориазі // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 2.— С. 19—21.
 14. Liew Siaw C., Das-Gupta Esha, Wong Shew F. et al. Association of Methyltetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: a case-control study // Nutrition J.— 2012.— Vol. 11: 1. doi:10.1186/1475-2891-11-1
 15. Karabacak Ercan, Aydin Ersin, Ozcan Omer et al. Methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis // Int. J. Clin. Exp. Med.— 2014.— Vol. 7 (3).— P. 697—702.

Т.М. Повханіч-Грицьак

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

Влияние генетического полиморфизма на течение псориаза

Цель работы — исследовать влияние полиморфизма отдельных генов на особенности развития псориаза и его клинического течения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 57 больных псориазом. В зависимости от степени тяжести псориагической болезни они были разделены на две группы: I — с легкой и средней (30 больных), II — с тяжелой (27 больных). Пациенты комплексно обследованы с помощью общеклинических методов. Всем больным проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов TNF-α и МТНFR в образцах периферической крови. Исследования выполнялись в молекулярно-генетической лаборатории ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины» с использованием полимеразной цепной реакции и последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Результаты и обсуждение. При исследовании полиморфизма С677Т гена МТНFR и G308А гена TNF-α выявлены следующие частоты генотипов в зависимости от тяжести заболевания. I группу больных составили 50,0 % гомозигот СС, 40,0 % гетерозигот СТ и 10,0 % гомозигот ТТ; 13,33 % гетерозигот АG и 86,67 % гомозигот GГ. II группу пациентов составили 14,82 % гомозигот ТТ, 66,66 % гетерозигот СТ и 18,52 % гомозигот ТТ; 37,03 % гетерозигот АG и 66,97 % гомозигот GГ. Среди обследованных не выявлены носители 308 АА-генотипа. У пациентов с легкой степенью тяжести отсутствует гомозиготный вариант 677ТТ гена МТНFR. Анализ распределения комбинаций генотипов по полиморфным вариантам С677Т гена МТНFR и G308А гена TNF-α у больных псориазом в зависимости от тяжести заболевания показал, что комбинация 677СС/308 GГ-генотипов имеет протективный эффект к развитию псориаза тяжелой степени.

Выводы. Результаты исследования показывают, что у больных с генотипами 677ТТ и 677СТ гена МТНFR и генотипом 308GА гена TNF-α достоверно чаще наблюдается тяжелое течение псориаза по сравнению с носителями генотипа 677СС гена МТНFR и генотипа 308GГ гена TNF-α. Комбинация генотипов 677СС/308GГ у пациентов снижает риск возникновения тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: псориаз, степень тяжести, генетический полиморфизм, аллель, генотип, ген МТНFR, ген TNF-α.

Т.М. Povhanich-Gritsyak

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

Influence of genetic polymorphism on psoriasis

Objective — to investigate the effect of polymorphisms of individual genes on the features of the development and clinical course of psoriasis.

Materials and methods. The study involved 57 patients with psoriasis. Depending on the severity, they were divided into 2 groups: I — with mild to moderate psoriatic disease (30 patients); II — with severe disease (27 patients). Patients were comprehensively examined using general clinical methods. All patients underwent molecular genetic study of polymorphism of TNF-α and MTHFR genes in peripheral blood samples. The studies were conducted in the molecular genetics laboratory of Reference Center for Molecular Diagnosis of Ministry of Health of Ukraine with the use of polymerase chain reaction and subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results and discussion. The following genotype frequencies depending on the severity of the disease were revealed in the study of C677T polymorphism of MTHFR gene and G308A polymorphism of TNF- α gene. I Group of patients included 50.0 % of CC homozygotes, 40.0 % of CT heterozygotes and 10.0 % of TT homozygotes; 13.33 % of AG heterozygotes and 86.67 % of GG homozygotes. II Group of patients comprised 14.82 % of TT homozygotes, 66.66 % of CT heterozygotes and 18.52 % of GG homozygotes; 37.03 % of AG heterozygotes and 66.97 % of GG homozygotes. Among the surveyed patients there were no 308 AA genotype carriers. Homozygous 677TT of MTHFR gene was missing in patients with mild psoriasis. Analysis of distribution of genotype combinations of C677T polymorphic variants of MTHFR gene and G308A of TNF- α gene in patients with psoriasis, depending on the severity of the disease, showed that the combination of 677SS/308 GG genotype has a protective action against the development of severe psoriasis.

Conclusions. The results of our study show that patients with 677TT and 677CT genotypes of MTHFR gene and 308GA genotype of TNF- α gene had significantly more severe psoriasis than carriers of 677CC genotype of MTHFR gene and 308GG genotype of TNF- α gene. The combination of 677SS/308GG genotypes in patients reduces the risk of severe disease.

Key words: psoriasis, severity, genetic polymorphism, allele, genotype, MTHFR gene, TNF- α gene.

Дані про автора:

Повханич-Грицяк Тетяна Мирославівна, пошукач кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: povhanich@i.ua

В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Л.О. Наумова, О.М. Шупенько
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Удосконалення сучасних методів лікування вугрової хвороби

Проаналізовано досвід медичного застосування дериватів системних ретиноїдів, зокрема удосконаленої форми ізотретиноїну – препарату «Акнетін», у лікуванні пацієнтів із середньотяжкими та тяжкими формами перебігу *acne vulgaris*.

Наведено дані щодо складу та механізму дії, детально висвітлено фармакологічні властивості інноваційного препарату «Акнетін» для системної терапії акне.

Доведено високий рівень ефективності, безпечності цього препарату та добру переносність його пацієнтами.

Ключові слова

Вугрова хвороба, системне лікування, ізотретиноїн, «Акнетін», LIDOSE.

Вугрова хвороба (*acne vulgaris*) – це хронічне мультифакторіальне захворювання пілосебацейного комплексу шкіри, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням.

Акне – одне з найбільш поширених захворювань людства. Близько 80 % представників людської популяції хоча б раз у житті мали епізод акне. Такі епізоди реєструють у 70–80 % підлітків та молоді, майже в 11 % дорослого населення після 25 років. У середньому захворювання триває 4–5 років, в окремих випадках – до 10–12, а іноді й до 50 років. Акне переходить з підліткового і юнацького віку в зрілий, супроводжуючись вираженим запаленням, утворенням кіст, вузлів та рубців [31, 32].

Точної статистики щодо захворюваності населення України на акне не існує. Акне входить до великої категорії інфекцій шкіри та підшкірної жирової клітковини. На сьогодні ця група хвороб посідає перше місце у структурі дерматологічної патології.

Діагноз *acne vulgaris* визначається наявністю комедонів (мікрокомедони; білі, закриті комедони та чорні, відкриті комедони) і/або запальних елементів (папули, пустули і вузли).

Комедони при вугровій хворобі (ВХ) свідчать про гіперкератинізацію проток, що призво-

дить до obturaції сальних залоз [19, 36]. Однак механізм гіперпродукції кератиноцитів невідомий. Важливим фактором гіперкератозу можуть бути зміни складу шкірного сала. Визначено, що ліпіди найчастіше асоційовані з виникненням вугрів. Це лінолева кислота, вільні жирні кислоти, сквален, сфінгозин. Однак є точка зору, що проліферацію та диференціювання кератиноцитів також регулюють ліпіди. Так, ацетильовані форми сфінголіпідів (кераміди) є промоторами диференціювання кератиноцитів, а сфінгозин і сфінгозилфосфорилхолін активізують їхню проліферацію [18, 33].

Цитокіни також є важливим фактором, що може стимулювати проліферацію кератиноцитів. В експерименті продемонстровано, що утворення комедонів індукується ІЛ-1 α та блокується ІЛ-1 рецептором-антагоністом. Значно зменшує утворення комедонів *in vitro* епідермальний фактор росту. Але самої лише підвищеної продукції шкірного сала недостатньо для виникнення акне. У дослідженнях продемонстровано, що пацієнти мають значну індивідуальну гетерогенність секреції сальних виділень, що припускає існування «схильних до акне» залоз [22, 24].

Один з патогенних факторів акне – проліферація нормальної флори, особливо *Propionibacterium acnes*. Спостерігається високий ступінь кореляції гіперпродукції шкірного сала з чисель-



Схема 1. Діагностичний алгоритм

ністю *P. acnes*, що визначається створенням оптимального анаеробного середовища для їхнього росту. Проте чіткого зв'язку між кількістю *P. acnes* і ступенем тяжкості захворювання не встановлено, а також не визначено порогу кількості *P. acnes*, що розмежовує здорову і проблемну шкіру, уражену акне. Однак важливість ролі цих бактерій підтверджується успіхом антибіотикотерапії при ВХ, а також даними спостережень про те, що стійкі штами *P. acnes* погіршують результати лікування. Відкритими лишаються питання вірулентності та специфічності цього збудника, а також характеру запалення, спричиненого *P. acnes*. У низці досліджень продемонстровано, що життєздатні *P. acnes* значно підвищують виділення цитокінів ІФН- γ , ІЛ-12p40 і ІЛ-8 на відміну від знижених нагріванням *P. acnes*, причому ІФН- γ є одним з незамінних цитокінів, що індукує ефективну імунну відповідь проти бактерій та інших інфекційних агентів. Можливо, в зонах ураження акне наявна локальна гіперпродукція ІФН- γ . Дослідники показали, що *P. acnes* здорових і хворих на акне однаково викликали вироблення прозапальних цитокінів. Це дає підстави припустити, що вирішальною у продукції цитокінів є не гетерогенність *P. acnes*, а особливості реакції місцевого імунітету [23, 29].

Зазвичай встановлення діагнозу акне не є складним і обмежується дерматологічним оглядом. Дуже важливим є встановлення етіопатогенетичного варіанта захворювання у конкретного пацієнта, в чому допомагає ретельно зібраний анамнез. Лише у випадках атипичного перебігу захворювання (наприклад, фульмінантне акне), коли патологічний процес складно піддається терапії, а також у разі труднощів проведення диференційної діагностики з іншими ураженнями шкіри та підшкірної клітковини використовуються патогістологічне дослідження (біопсія), бактеріологічний посів з елементів акне та визначення чутливості мікроорганізмів (*Propionibacterium acnes*, стрепто-, стафілококів тощо) до антибіотиків.

На підставі комплексу ознак слід визначити ступінь тяжкості акне, від чого залежатиме подальша лікувальна тактика (схема 1).

На сьогодні не визначено єдиного підходу до оцінки тяжкості перебігу акне.

Для оцінки тяжкості перебігу акне найбільш прийнятним визнано поєднаний підхід, відповідно до якого визначається характер елементів акне, їхня поширеність та кількість. Цей підхід лежить у основі сучасної класифікації акне і визначає подальшу терапевтичну тактику (схема 2).

Легкої тяжкості акне		Середньої тяжкості акне		Тяжке акне
<i>Acne comedonica</i>	<i>Acne papulosa</i>	<i>Acne papulo-pustullosa</i>	<i>Acne nodosa</i>	<i>Acne conglobata</i>
До 20 комедонів, або до 15 запальних елементів, або загалом до 30 елементів на шкірі		Від 20 до 100 комедонів, або від 15 до 50 запальних елементів, або загалом від 30 до 125 елементів на шкірі		Від 5 вузлів або кист, або від 100 комедонів, або від 50 запальних елементів, або від 125 елементів на шкірі

Схема 2. Визначення тяжкості перебігу акне

Оцінка гормональних факторів

Незважаючи на те, що андрогени та їхні активні похідні відіграють важливу роль у патогенезі акне, в більшості пацієнтів рівень цих гормонів залишається у межах норми. Тому акне в підлітковому віці пов'язують не з підвищеним рівнем тестостерону та його активного похідного дигідротестостерону, а з підвищеною експресією відповідних рецепторів та їх чутливістю.

Існують дуже слабкі докази того, що рутинні дослідження гормонального гомеостазу мають діагностичну цінність у пацієнтів з акне [21]. Лише пацієнти з соматичними ознаками раннього статевого дозрівання (окрім акне, раннє оволосяння пахвинних ділянок та лобка, великий зріст, випереджаючий кістковий вік, зрілість статевих органів), гіперандрогенія різного генезу (окрім акне, гірсутизм, аменорея, олігоменорея/дисменорея, *acanthosis nigricans*, ожиріння, алопеція) мають бути проконсультовані ендокринологом, гінекологом, андрологом, дитячим гінекологом або гінекологом-ендокринологом. Для верифікації діагнозу найбільшу цінність мають рівні вільного тестостерону, дигідроепіандростерону сульфату, фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів [13].

Бактеріологічне дослідження та визначення чутливості мікроорганізмів (*Propionibacterium acnes*, стрепто-, стафілококів тощо) до антибіотиків

Основний мікроорганізм, колонізація яким лежить в основі захворювання, є *Propionibacterium acnes* — грампозитивний анаероб, який можна знайти в мікрофлорі здорової шкіри. Резистентність *Propionibacterium acnes* до антибіотиків лежить в основі неефективності терапії акне. При тяжкому акне в запальному детриті спостерігається патогенна активність інших мікроорганізмів, переважно стрепто- та стафілококів.

Бактеріологічне дослідження та визначення чутливості зазначених мікроорганізмів до антибіотиків виправдане при фульмінантному акне,

в разі неефективності терапії антибактеріальними засобами та труднощами проведення диференційної діагностики з грамнегативним фолікулітом.

Бактеріологічне дослідження та визначення чутливості мікроорганізмів (*Propionibacterium acnes*, стрепто-, стафілококів тощо) до антибіотиків можуть бути показані лише в окремих клінічних випадках, але не для рутинної діагностики акне [17].

В останньому звіті експертів Глобального альянсу з покращення наслідків акне (ГАПНА) наголошується на важливості розгляду акне як хронічного захворювання, що дуже впливає на якість життя пацієнтів та потребує активних терапевтичних підходів. На думку експертів, не існує жодного випадку акне, коли можна виправдати виникнення постакне-рубців, що можуть бути зумовлені пізнім звертанням пацієнтів, неналежним доглядом за шкірою або неналежним лікуванням акне на різних етапах. У кожному конкретному випадку мають бути застосовані методи/засоби з доведеною ефективністю, а лікування повинен контролювати кваліфікований спеціаліст [12, 28].

В Україні тривалий час перелік лікарських засобів та методів лікування акне був невеликим. Водночас широко застосовувались засоби косметики, роль та місце яких у лікуванні акне нерідко перебільшувалася. Поняття «лікування акне» та «догляд за шкірою при акне» часто змішуються, причому це роблять не тільки пацієнти, а й фахівці. Найбільшої поширеності набули засоби лише з гіпотетичним впливом на перебіг акне або зі слабковираженим впливом на окремі патогенетичні ланки. До сьогодні спостерігається надмірне захоплення окремими методами немедикаментозної терапії та апаратної косметології, які не мають взагалі доказової бази або ж вона слабка. З іншого боку, пацієнти мало обізнані щодо такого частого захворювання, яким є акне, і не звертаються до лікаря навіть у разі важкого та поширеного процесу на шкірі.

Зазначене вище потребувало критичної оцінки всіх підходів до діагностики та лікування акне, засобів і методів, що використовувалися і використовуються в Україні. Така оцінка, яку провели українські експерти за уніфікованою методикою, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України, потребувала ретельного аналізу клінічних рекомендацій міжнародного та національного рівнів, а також адаптації останніх за методикою AGREE.

Місцеве медикаментозне лікування

Місцеве медикаментозне лікування акне полягає в застосуванні таких лікарських засобів у вигляді монотерапії або фіксованих комбінацій (ФК) [7]:

1. Топічні ретиноїди — природні та синтетичні похідні вітаміну А.
2. Топічні антибіотики.
3. Топічні антисептики — бензоїлу пероксид (БПО) та азелаїнова кислота.
4. Саліцилова кислота.
5. Інші топічні засоби (монокомпонентні).
6. ФК топічних антибіотиків з БПО.
7. ФК ретиноїдів з антибіотиками та БПО.
8. ФК антибіотиків з іншими топічними засобами.

Жоден з цих засобів самостійно не забезпечує впливу на всі патогенетичні ланки захворювання.

Тактика лікування при ВХ залежить від віку, статі пацієнта, ступеня вираженості й поширення клінічних виявів захворювання [27].

При легкому ступені тяжкості ВХ застосовують тільки місцеву терапію в поєднанні з базовим лікуванням: топічні ретиноїди, антибіотики, антибактеріальні й протизапальні засоби. При середній тяжкості ВХ — місцеві засоби в поєднанні з системними антибіотиками, антибактеріальними препаратами та гормональною терапією. При середньотяжких і тяжких формах ВХ препаратами першого вибору є ретиноїди — топічні та системні [3].

Топічні ретиноїди

Топічні ретиноїди — це група структурних аналогів вітаміну А (ретинол, ретиналь, повністю ретиноева кислота — третиноїн, 13-цис-ретиноева кислота — ізотретиноїн (ІТ) і 9-цис-ретиноева кислота — алітретиноїн), а також його синтетичні похідні (адапален, тазаротен), що володіють схожою фармакологічною дією. Ретиноїди відіграють провідну роль в ембріогенезі, репродукції, зорових функціях, контролі клітинного росту та диференціюванні клітин і тканин.

Для місцевої медикаментозної терапії акне використовують третиноїн, ІТ, адапален і тазаротен, для системної — лише ІТ. На сьогодні

немає достовірних даних щодо активності цих ретиноїдів один до одного. Природні топічні ретиноїди — третиноїн та ІТ — у разі місцевого застосування практично неможливо диференціювати, оскільки після нанесення на шкіру ІТ у процесі реакції ізомеризації швидко перетворюється на третиноїн (повноретиноеву кислоту) і навпаки.

Ізотретиноїн та третиноїн демонструють приблизно однакову клінічну ефективність, але ІТ пацієнти переносять краще: препарат рідше спричинює подразнення шкіри.

Механізм дії топічних ретиноїдів полягає у регулюванні і нормалізації процесу фолікулярної кератинізації, а також у зменшенні запалення. Природні ретиноїди мають менш виражений протизапальний ефект, натомість їхня дія на процеси диференціювання фолікулярного епітелію є сильною. Адапалену і тазаротену притаманна виражена протизапальна активність. Топічні ретиноїди не мають себосупресивного ефекту на відміну від системного ІТ, який показаний при тяжкому ступені акне.

Монотерапію топічними ретиноїдами розглядають як терапію першої лінії лише при легкому комедоновому акне, а також як підтримувальне лікування при легкому акне й альтернативну терапію при середньотяжкому/тяжкому акне. 12-тижнева монотерапія топічними ретиноїдами як підтримувальне лікування, проведене після закінчення основного курсу терапії, достовірно забезпечує надійний контроль рецидивів захворювання [16].

У разі застосування топічних ретиноїдів як альтернативного лікування акне найдоцільнішою є комбінація з антимікробними засобами (антибіотиками і/або антисептиками).

Слід враховувати, що призначення ретиноїдів асоціюється з тератогенним ризиком, тому перед призначенням курсу топічних ретиноїдів (як монотерапії або ФК) жінкам фертильного віку (15–49 років) слід переконатися у відсутності вагітності, а після закінчення курсу слід щонайменше чотири тижні (один оваріально-менструальний цикл) використовувати контрацепцію.

Системне медикаментозне лікування

- ІТ
- Системні антибіотики
- Гормональна терапія
- Інгібітори 5- α -редуктази та прогестини
- Естроген-прогестинові комбінації (комбіновані пероральні контрацептиви)
- Спіронолактон
- Глюкокортикостероїди

Системні ретиноїди за час використання при ВХ довели необхідність їх призначення. Зокре-

ма, ІТ — надзвичайно ефективна сполука для терапії акне, що дає змогу впливати на всі етапи патогенезу хвороби. Застосування системного ретиноїда ІТ стало революційним кроком у лікуванні пацієнтів з вугровою хворобою. Це єдиний препарат з майже 100 % ефективністю при будь-яких формах акне [34, 35, 37]. Основні показання для призначення ізотретиноїду:

- виражена себорея та тяжкі форми акне;
- акне середньої тяжкості у разі неефективності традиційної терапії;
- нодулокістозне акне в дорослих;
- схильність до утворення рубців;
- атипіві акне (за типом піодермії обличчя);
- акне, що супроводжуються вираженими психоемоційними розладами, пов'язаними із захворюванням.

Метаболізм ІТ украй варіабельний, що визначає необхідність індивідуального підбору дози на курс лікування для кожного пацієнта, тобто встановлюється міжсуб'єктивна варіабельність.

Препарат належить до погано розчинних сполук: низька біодоступність у разі прийому всередину натще (до 25 %) підвищується після споживання їжі (до 40 %). В ІТ є певна низка побічних ефектів, ступінь виразності яких має дозозалежний характер. ІТ має абсолютний тератогенний ефект. Інші тимчасові побічні явища, зокрема хейліт (у 90 % пацієнтів), дерматит обличчя (у 65 %), міалгії та артралгії (менше ніж у 15 %), сухість слизової оболонки носа (у 13 %) з вірогідною носовою кровотечею, сухість слизової оболонки очей та кератокон'юнктивіт, сухість генітально-анальної ділянки, стафілококові пароніхії та піодермії (зрідка), пояснюються трьома основними ефектами препарату: селективним гальмуванням продукції сала себоцитами, впливом на диференціювання кератиноцитів та потужною протизапальною дією [2].

Сьогодні на вітчизняному ринку з'явилася нова інноваційна форма ІТ — «Акнетін» (виробництва SMB Technology SA: Бельгія, на замовлення Jadran-Galenski Laboratorij d. d.: Хорватія).

«Акнетін» розроблено з метою підвищення біодоступності ІТ, зменшення міжсуб'єктивної варіабельності під час його застосування, зменшення ймовірності виникнення побічних ефектів.

«Акнетін» — це інноваційна запатентована технологія LIDOSE — «твердий розчин», що поєднує властивості твердої оболонки препарату з характеристиками засвоюваності рідкої форми [1].

LIDOSE — це щільна желатинова капсула, що має напіврідкий або густий вміст. Діюча речовина поєднується з амфифільними наповнювачами, що мають як гідро-, так і ліпофільні властивості.

«Акнетін» становить собою суспензію ІТ у жирових наповнювачах, що містить дві фракції: розчинену (частина ІТ, розчинена в суміші наповнювачів) і нерозчинену (зважені частки в суміші наповнювачів). Варто враховувати, що чим більша розчинна фракція ІТ у наповнювачах, тим вища його біодоступність. Саме тому нова лікарська форма містить жирові наповнювачі, здатні частково розчинити ІТ і підвищити його біодоступність.

Відомо, що неможливо змінити етап усмоктування, оскільки він прямо залежить від хімічної будови ІТ. Можлива зміна показників лише на етапі розчинення. Нова лікарська форма дає змогу утримати стабілізацію ІТ: значна частина активної речовини перебуває в розчиненому вигляді. У разі контакту цієї лікарської форми з водним середовищем відбувається швидке розчинення капсули — вивільняється щільний жировий вміст, ІТ виділяється з нього шляхом дифузії.

Після вивільнення розчинена фракція ІТ утворює тонкодисперсну емульсію. Нова форма має вищий показник розчинення діючої речовини і як наслідок — підвищення кількості розчиненого препарату, доступного для всмоктування у травному каналі. Це сприяє збільшенню біодоступності ІТ у разі вживання *per os*, що визначає досягнення еквівалентного рівня діючої речовини у плазмі крові в нижчій дозі. Лікарська форма є твердою при звичайній температурі навколишнього середовища, тому має назву «твердої дисперсії».

Фармакологічні властивості «Акнетіну» вивчено достатньо. Отримані дані не тільки свідчать про біоеквівалентність препарату, а й демонструють, що розчинену фракцію ІТ в «Акнетіні» збільшено на 13,5 % порівняно з іншими препаратами ІТ. Динаміку концентрації у плазмі крові відображено на рис. 1 [20].

Розчинена фракція (результати *in vitro*)

Назва препарату	Розчинена фракція, %
Оригінальна форма ІТ	40,2
«Акнетін»	53,7

Цікавими є результати порівняльних досліджень біодоступності «Акнетіну» й оригінальної форми ІТ, проведених у Бельгії (SMB-ISO-SDO11). У подвійному рандомізованому перехресному дослідженні із застосуванням одноразової дози «Акнетіну» використовували дві схеми терапії («Акнетін» — 16 мг, звичайна форма ІТ — 20 мг) за умови прийому препарату з їжею. Було доведено біоеквівалентність «Акнетіну» за критеріями оцінки: AUC, AUCT, C_{max}, T_{max} (табл. 1) [2].

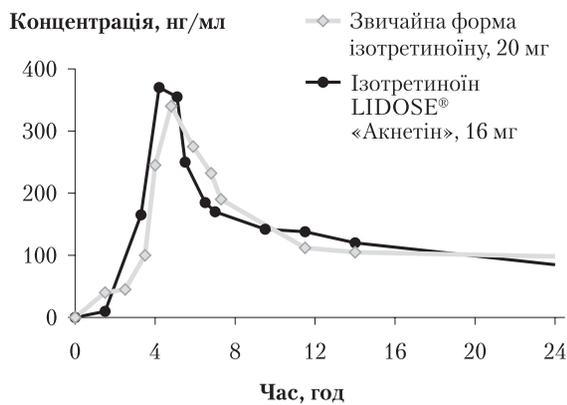


Рис. 1. Концентрація ізотретиноїну в плазмі

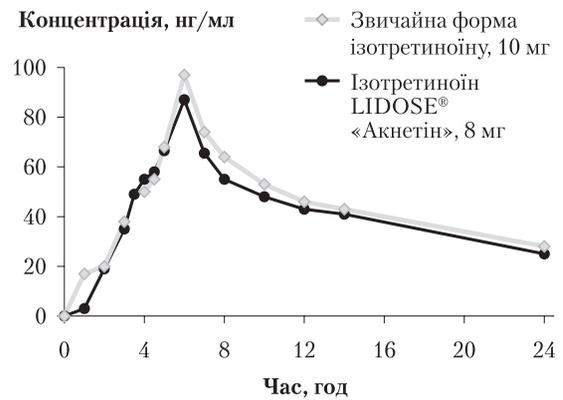


Рис. 2. Дослідження SMB-ISO-SDO12

Таблиця 1. Дослідження SMB-ISO-SDO11

Показник	Звичайна форма ІТ	«Акнетін»
AUC _∞ , нг · год/мл	5502 ± 2639	5540 ± 1900
AUC ₂₁₆ , нг · год/мл	5484 ± 2626	5526 ± 1902
C _{max} , нг/мл	387 ± 218	442 ± 197
T _{max} , год	4,9 ± 2	4,5 ± 1
T _{1/2} , год	25 ± 5	24 ± 5

Таблиця 2. Дослідження SMB-ISO-SDO12

Показник	Звичайна форма ІТ	«Акнетін»
AUC _∞ , нг · год/мл	1926 ± 994	1740 ± 923
AUC ₂₁₆ , нг · год/мл	1863 ± 893	1682 ± 784
C _{max} , нг/мл	119 ± 61	107 ± 37
T _{max} , год	5 ± 3	5 ± 2
T _{1/2} , год	37 ± 13	36 ± 10

Методика іншого перехресного дослідження (SMB-ISO-SDO12, Франція), в якому взяли участь 30 пацієнтів віком від 18 до 50 років, передбачала дві схеми терапії («Акнетін» — 8 мг, традиційний ІТ — 10 мг) та разовий режим дозування. Отримані дані також підтверджують біоеквівалентність «Акнетіну» (рис. 2, табл. 2) [3].

Показовими є результати перехресного дослідження (SMB-ISO-SS013) з оцінки фармакокінетичного профілю та біоеквівалентності «Акнетіну», яке проводили з багаторазовим дозуванням із застосуванням 16 мг «Акнетіну» та 20 мг звичайної форми ІТ на тлі прийому їжі (рис. 3, табл. 3) [3]. Вони однозначно свідчать про біоеквівалентність «Акнетіну».

Дані клінічних досліджень дають підстави зробити висновок, що капсула «Акнетіну» 8 мг біоеквівалентна капсулі «Роаккутану» 10 мг, а капсула 16 мг — аналогу в 20 мг. Таким чином, добова і курсова доза ІТ зменшується на 20 % (табл. 4) [20].

Показовими є результати спостережень, що свідчать про меншу залежність біодоступності «Акнетіну» від прийому їжі, ніж у звичайної форми ІТ (рис. 4, табл. 5) [20].

Вивчення клінічної ефективності «Акнетіну» продовжує привертати увагу дослідників. Я.Ф. Кутасевич та співавт. [5] повідомили про ефективність препарату в лікуванні 33 пацієнтів з вугро-

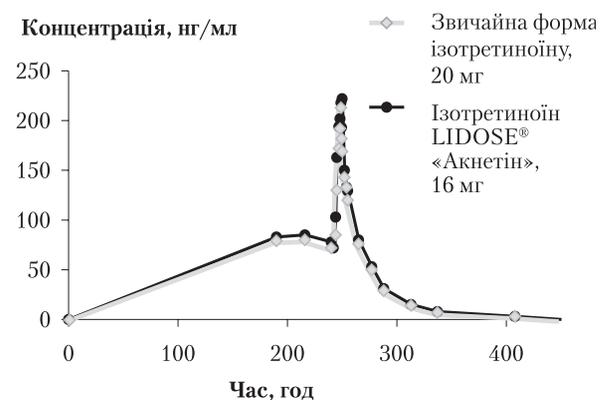


Рис. 3. Дослідження SMB-ISO-SS013

Таблиця 3. Дослідження SMB-ISO-SS013

Показник	Звичайна форма ІТ	«Акнетін»
AUC _∞ , нг · год/мл	15138 ± 7591	14978 ± 5548
AUC ₂₁₆ , нг · год/мл	2190 ± 896	2174 ± 621
C _{max} , нг/мл	285 ± 107	293 ± 99
T _{max} , год	4 ± 2	5 ± 2
T _{1/2} , год	32 ± 8	32 ± 7

вою хворобою віком від 18 до 27 років (чоловіків — 16, жінок — 17). За ступенем тяжкості

Таблиця 4. Переваги «Акнетіну» з 20 % скороченням дози

Показник порівняння	Звичайна форма ІТ, 20 мг	«Акнетін», 16 мг
Біодоступність	12 мг	12 мг
Не абсорбується, але виявляється у травному каналі	8 мг	4 мг

Таблиця 5. Переваги «Акнетіну» — менша залежність ефективності терапії від прийому їжі

Біодоступність	Звичайна форма ІТ, 20 мг	«Акнетін», 16 мг
Вживання з їжею	12 мг	12 мг
Вживання натще	4 мг	8 мг

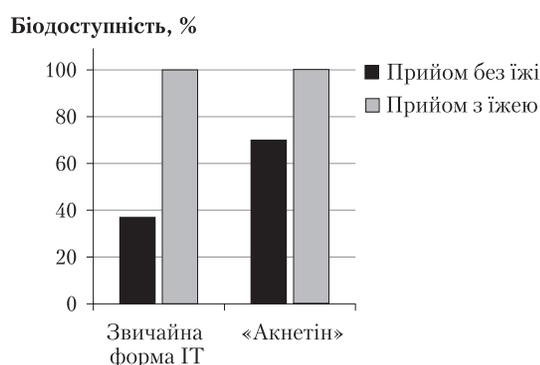


Рис. 4. Біодоступність «Акнетіну»

дерматозу хворих було розподілено таким чином: середньої тяжкості — 18 пацієнтів (чоловіків — 7, жінок — 11), тяжкої форми — 15 (чоловіків — 9, жінок — 6). Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження, що включало клінічний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження крові (зокрема і на вміст глюкози, загального білірубіну, АСТ, АЛТ, тригліцеридів, β -ліпопротеїдів, сечовини, сечової кислоти), рівень статевих гормонів, тест на вагітність у жінок перед початком терапії та в подальшому щомісяця протягом лікування та 5 тиж потому.

«Акнетін» призначали пацієнтам із середньотяжким перебігом дерматозу в дозі 0,3–0,4 мг/(кг · добу), при тяжкому акне — 0,4–0,8 мг/(кг · добу). Тривалість терапії визначалася динамікою завершення патологічного процесу і становила в пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби 1,5–2 міс, з подальшим зниженням дози препарату та кратності його прийому, загальна тривалість лікування — 3–4 міс. При тяжких формах акне терапія тривала 2–3 міс, з подальшим зни-

женням дози препарату і кратності його прийому, загальна тривалість лікування — 4–6 міс.

Усі пацієнти з вугровою хворобою вже наприкінці першого місяця застосування «Акнетіну» спостерігали помітне зменшення сальності шкіри і були задоволені результатами терапії. Особливо це було помітно у хворих з тяжким перебігом акне. На другому місяці лікування запальні елементи висипки регресували, шкіра очищувалася від комедонів, нові елементи висипки не з'являлися.

З акне середньої тяжкості закінчили лікування всі пацієнти: повністю патологічний процес завершився у 14 хворих, значного поліпшення стану досягнуто в 4 випадках. З тяжким перебігом дерматозу закінчили терапію 13 пацієнтів: повне купірування клінічних виявів захворювання — в 10 хворих, значне поліпшення — у 2, без позитивної динаміки — в 1 обстеженого.

У всіх пацієнтів переносність лікування була задовільною. Клініко-лабораторні показники реєструвалися в межах норми, однак у 4 хворих дещо підвищився рівень тригліцеридів, що стало причиною зменшення дози.

Автори вважають, що інноваційна форма LIDOSE («Акнетін») має низку переваг: дає змогу знизити разову та курсову дозу ІТ на 20 %; підвищує біодоступність препарату; нівелює залежність його засвоєння від прийому їжі; зменшення варіабельності метаболізму сприяє досягненню очікуваного ефекту.

Під спостереженням К.В. Семенухи та співавт. [9] перебували 28 хворих (12 чоловіків та 16 жінок віком від 16 до 27 років) з вугровою хворобою середнього, середньотяжкого та тяжкого ступенів.

Після комплексного клініко-лабораторного обстеження хворі із середньотяжким та тяжким перебігом вугрової хвороби отримували «Акнетін» по 0,4–0,6 мг на 1 кг маси тіла 20–28 тиж. Пацієнти з акне середньої тяжкості вживали меншу добову дозу з поступовим зменшенням у разі необхідності до 16 мг/добу (до 0,3 мг на 1 кг).

У 12 (43 %) пацієнтів на 10–16-й день прийому «Акнетіну» з'явилися нові поодинокі пустули — за рахунок різкого зменшення розмірів сальної залози та викиду секрету на поверхню. Через 2–4 дні ці патологічні елементи регресували в усіх хворих.

У 21 пацієнта (75 %) прийом «Акнетіну» супроводжувався явищами хейліту, а у 16 (57 %) — ксерозом різної виразності. Симптоми ретиноїдного дерматиту мали транзиторий характер з легким перебігом і були своєрідним маркером для контролю обраної дози, а не приводом для її зниження. Під час лікування

«Акнетіном» маніфестні клінічні симптоми дисфункції травного каналу не реєструвалися, лише 3 (11 %) хворих висловили незначні скарги на нудоту протягом першого місяця терапії, а 2 (7 %) — на незначні явища печії у перші тижні. Ці симптоми були короткочасними і не потребували призначення додаткових препаратів або зниження дози ретиноїда.

Ефективність лікування автори оцінюють як дуже високу. Через 2–2,5 міс терапії «Акнетіном» у всіх пацієнтів із середніми та середньотяжкими формами акне, а також у 3 хворих з тяжкими формами реєструвалося клінічне вилікування — 27 пацієнтів (96 %).

Комплексне лабораторне обстеження пацієнтів, які пройшли курс лікування, не виявило суттєвих змін стану основних органів і систем. Лише в 4 хворих (14 %) виявлено незначне підвищення рівня трансаміназ, а у 3 (10 %) — підвищення ліпідів сироватки крові. Через два тижні всі показники нормалізувалися. Автори повідомляють про швидкий і тривалий клінічний ефект, високий рівень комплаєнтності та безпечність застосування «Акнетіну».

О.В. Самцов та співавт. [8] лікували 56 пацієнтів віком від 15 до 29 років (у середньому $17,5 \pm 2,6$) року препаратом «Акнекутан»* («Акнекутан» — ізотретиноїн LIDOSE у Російській Федерації, «Ядран — Галенська Лабораторія д.д.», Хорватія). Серед хворих було 32 (57,1 %) хлопців та 24 (42,9 %) дівчат. Тяжкий ступінь захворювання виявлено у 18 (32%) хворих, середньотяжкий — у 38 (68 %). Пацієнти з тяжким акне отримували ізотретиноїн LIDOSE у дозі 0,6–0,8 мг/кг на добу, із середньотяжким — 0,4–0,6 мг/кг. Усі хворі приймали препарат до досягнення курсової дози 100–120 мг/кг. Терапія тривала від 5 до 7 міс (у середньому $6,3 \pm 0,6$) місяця). Пацієнти перебували під постійним клініко-лабораторним спостереженням. Реєструвалася кількість як незапальних елементів (відкритих та закритих комедонів), так і запальних елементів висипки (папули, пустули, вузли) — під час п'ятого місяця спостереження регрес клінічної картини відбувся на 79,7 та 100 % відповідно.

Усі обстежені повідомляли про добру переносність препарату. З побічних ефектів найчастіше виявляли хейліт — у 91 % пацієнтів, сухість шкіри обличчя («ретиноїдний дерматит») — у 34 %, сухість слизової оболонки носа та кон'юнктиви — у 21 та 9 % хворих відповідно. Всі побічні ефекти ізотретиноїну LIDOSE залежали від

добової дози препарату, коригувалися її зниженням та успішно нівелювалися симптоматичною терапією. Аналіз біохімічних показників крові у 6 (11 %) пацієнтів продемонстрував підвищення рівня холестерину і тригліцеридів на 12 і 16 % відповідно, у 4 (7 %) пацієнтів реєструвалося транзиторне збільшення рівня трансаміназ. Спеціальна корекція цих змін не проводилася. У загальноклінічних аналізах крові та сечі відхилень не було. Отримані клінічні результати застосування ізотретиноїну LIDOSE, на думку авторів, свідчать про його ефективність, високий рівень безпечності та переносності.

Клінічну ефективність і переваги застосування препарату «Акнетін» вивчали також О.М. Шупенько та співавт. [11], Н.В. Кунгуров та співавт. [4], Л.Я. Федорич [10]. Ці автори повідомляють про високу ефективність і прогнозованість терапії, а також значне і швидке поліпшення психоемоційного стану пацієнтів.

С.А. Масюкова та співавт. [6] провели ретроспективний аналіз лікування низькими і стандартними дозами ізотретиноїну LIDOSE 98 хворих з легким та середньотяжким ступенями акне. Автори стверджують, що лікування було ефективним у 100 % випадків. У пацієнтів з легким ступенем тяжкості акне папули і пустули зникали до кінця 1-го місяця лікування, а в 70 % пацієнтів із середнім ступенем тяжкості дерматозу — до кінця 3–4-го місяця. Клінічне одужання і розрішення запальних елементів у пацієнтів з ВХ середнього ступеня тяжкості після лікування ізотретиноїном LIDOSE настало через 3 міс. Згідно з віддаленими результатами лікування (через 6 міс), у пацієнтів, які отримали монотерапію ізотретиноїном, клінічне одужання настало в 92,8 % випадків.

За результатами численних клінічних досліджень можна визначити суттєві переваги «Акнетіну»: зменшення імовірності виникнення побічних ефектів за рахунок можливості зниження дози ізотретиноїну на 20 % (разової — з 10 до 8 мг та з 20 до 16 мг відповідно, курсової — до 100 мг) за збереження ефективності лікування та зменшення на 50 % кількості неактивного ІТ у капсулі. Слід зазначити, що «Акнетін» відповідає світовим стандартам якості GMP, в Україні застосовується вже понад п'ять років.

Висновки

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить про високу терапевтичну ефективність препарату «Акнетін» та добру його переносність зі швидким, а в більшості випадків і незворотним клінічним ефектом.

Можливість знизити добову та курсову дози ізотретиноїну за технологією LIDOSE, а також

* У Бельгії препарат зареєстровано під торговою назвою Isosupra Lidose і виробляється компанією Laboratoires SMB S.A. Торгова назва «Акнекутана» в Україні — «Акнетін».

менша залежність засвоєння «Акнетину» від прийому їжі визначають мінімум прогнозованих побічних ефектів та зумовлюють високу комплаєнтність препарату.

Результати досліджень дають підстави рекомендувати «Акнетін» як препарат першого вибору для лікування акне середньотяжкого та тяжкого ступенів.

Список літератури

1. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 89–94.
2. Дослідження SMB-ISO-SDO11, Бельгія.
3. Дослідження SMB-ISO-SDO12, Франція.
4. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом «Акнекутан» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 3 (50).— С. 171–179.
5. Кутасевич Я.Ф., Машгакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66–72.
6. Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Кахишвили Н.Н. и др. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53).— С. 127–135.
7. Проценко Т.В. Местная терапия акне vulgaris с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— № 1 (36).— 2010.— С. 50–58.
8. Самцов О.В., Стаценко А.В., Волкова С.В. и др. Вопросы эффективности и безопасности применения «Акнекутана» в терапии акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46).— С. 53–56.
9. Семенуха К.В., Ковальская Е.А., Салей Е.А. и др. Новые подходы в лечении среднетяжелых форм акне с применением «Акнетина» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 94–104.
10. Федорич Л.Я. Терапія хворих на акне з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE та її оптимізація // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 110–123.
11. Шупенько О.М., Степаненко В.І., Короленко В.В. Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних кретиноїдів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 2 (45).— С. 92–97.
12. Andrea L. Zaenglein and Diane M. Thiboutot. Expert Committee Recommendations for Acne Management // Pediatrics.— 2006.— Vol. 118.— P. 1188–1199.
13. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— N 58.— P. 56–59.
14. Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M. Acne: diagnosis and management.— London: Taylor and Francis, 2001.— P. 37–45.
15. Del Rosso J.Q., Leyden J.J. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist // Dermatol. Clin.— 2007.— N 25.— P. 127–132.
16. Domingues J., Hoyjo M.T., Celayo J.L. et al. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris // Int. J. of Dermatology.— 1998.— N 37.— P. 51–55.
17. Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— N 4.— P. 813–831.
18. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— S. 31–37.
19. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // Dermatol.— 1998.— Vol. 196.— P. 32–37.
20. ISOPK. 03. 04 Version 1. 2003.
21. James W.D. Clinical practice: acne // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1463–1472.
22. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 20–27.
23. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. Propionibacterium Acnes acts as an adjuvant in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // Biosci. Biotechnol. Biochem.— 2007.— Vol. 71.— P. 1963–1969.
24. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // Dermatol.— 2005.— Vol. 211.— P. 193–198.
25. Langner A., Chu A., Goulden V. and Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // Br. J. Derm.— 2008.— Vol. 158.— P. 122–129.
26. Langner A., Sheehan-Dare R., Laytons A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duoac®) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // JEADV.— 2007.— N 21.— P. 311–319.
27. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 336.— P. 1156–1162.
28. Mallon E. et al. The quality of life in acne // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 672–676.
29. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 1226–1228.
30. Nast A., Drèno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26, N 1.— P. 1–29.
31. Plewig G., Kligman H. Acne & rosacea, 3rd ed.— Berlin: Springer, 2002.— P. 14–17.
32. Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne [abstract] // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— N 56: AB13.
33. Thiboutot D.M., Lookingbill D.P. Acne: acute or chronic disease? // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— N 32 (suppl.).— S. 2–5.
34. Webster G.F. Acne Vulgaris // BMJ.— 2002.— Vol. 325.— P. 475–479.
35. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells // J. Invest. Dermatol.— 2006.— Vol. 126.— P. 2154–2156.
36. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // Exp. Dermatol.— 2005.— Vol. 14.— P. 143–152.
37. Chambon P. The retinoid signaling pathway: molecular and genetic analysis // Semin. Cell. Biology.— 1994.— N 5.— P. 115–125.

В.И. Степаненко, С.В. Иванов, Л.А. Наумова, Е.Н. Шупенько

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Усовершенствование современных методов лечения угревой болезни

Проанализирован опыт медицинского применения дериватов системных ретиноидов, в частности усовершенствованной формы изотретиноина — препарата «Акнетин», в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями *acne vulgaris*.

Приведены данные о составе и механизме действия, детально освещены фармакологические свойства нового препарата «Акнетин» для системной терапии акне.

Доказан высокий уровень эффективности, безопасности этого препарата и хорошая переносимость его пациентами.

Ключевые слова: угревая болезнь, системное лечение, изотретиноин, «Акнетин», LIDOSE.

V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, L.O. Naumova, O.M. Shupenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Improvement of modern methods of acne treatment

The experience of medical use of systemic retinoid derivatives, particularly, the improved form of isotretinoin — «Acnetin», in the treatment of patients with moderate and severe *acne vulgaris* was analyzed.

Information about the composition and mechanism of action is presented; the pharmacological properties of «Acnetin», a new medicine for systemic therapy of acne, are covered in detail.

High level of efficiency, safety of this medicine and its good tolerability are proved.

Key words: acne, systemic therapy, isotretinoin, «Acnetin», LIDOSE. □

Дані про авторів:

Степаненко Віктор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

Іванов Сергій Володимирович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Наумова Людмила Олександрівна, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Шупенько Олена Миколаївна, к. мед. н., лікар-дерматовенеролог ТМО «Дерматовенерологія», Київ

Л.В. Рощенюк¹, А.С. Владика², В.М. Воронцов¹

¹КЗОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1», Харків

²Одеський національний медичний університет

Еритема кільцеподібна відцентрова (хвороба Дар'є): класифікація та диференційна діагностика

У статті-огляді наведено спостереження 12 хворих з варіантами еритеми кільцеподібної відцентрової (хвороба Дар'є). Розглянуто диференційну діагностику цього дерматозу з основними шкірними та венеричними хворобами.

Ключові слова

Еритема кільцеподібна відцентрова (хвороба Дар'є), власні спостереження, диференційна діагностика, лікування.

Еритеми посідають значні розділи в посібниках та атласах зі шкірних і венеричних хвороб [1, 5, 7, 9, 14, 16, 17]. У цих джерелах є відповідні розділи: «Еритеми» [7], «Розеолезно-еритематозні дерматози» [9, 14, 16] та інші.

МКХ-10 включає (L53.1) еритему кільцеподібну відцентрову, (L53.2) еритему маргінальну, (L53.3) іншу хронічну візерунчасту еритему, (L53.8) інші уточнені еритематозні стани, (L53.9) еритематозні стани неуточнені, (L54) еритему при хворобах, класифікованих в інших рубриках, (L59.0) еритему опікову, (L95.1) еритему піднесену стійку.

З наведених уражень шкіри автори спостерігали 12 випадків кільцеподібної відцентрової еритеми (хвороби Дар'є) (L53.1) [*erythema annulare centrifugum Darier*, 1916; *erythema papulocircline migrateur chronique Darier*, 1916; *erythema multiannulare centrifugum* A. Touraine, 1956].

Фотографії відповідних хворих на еритему кільцеподібну відцентрову видано в атласах [16, 17].

У болгарській дерматовенерологічній літературі цей дерматоз розглянуто в історичному плані [3].

Erythema anulare centrifugum (Degos, 1963) (назва різних дерматозів, що мають лише спільне кільцеподібне розташування та ексцентричне поширення). *Syn. E. anulare, E. figuratum, E. gyratum*. 1. *E. a. c. acutum* = *E. infectiosum et toxi-*

medicamentosum: 1) *E. a. rheumaticum*; 2) *E. circinatum grippale*; 3) *Megalerythema infectiosum*; 4) *E. sericum*: при сироватковій хворобі. 2. *E. a. c. chronicum* = *E. perstans*: 1) *E. a. centrifugum Darier*; 2) *E. chronicum migrans*; 3) *E. circinatum persistens* (Hallopeau-Leredde 1900); *E. figuratum perstans* (Wende, 1908): різновиди *e. a. c. Darier*; 4) *E. gyratum perstans* (C. Fox, 1881): генодерматоз (?); 5) *E. exsudativum perstans* (Sachs, 1901); *E. marginatum perstans* (Finny, 1903); *E. circinatum recidivans* (Bloch, 1907); *E. microgyratum persistens* (Strepell, 1922); *E. simplex gyratum* (Jadassohn, 1928) = *E. gyratum aestivale recidivans* (Stuhmer, 1936): окремі і не досить визначені випадки. 6) *E. dyschromicum perstans*; 7) *E. gyratum repens*; 8) *E. elevatum diutinum*.

Назва еритеми кільцеподібної відцентрової (ЕКВ) пояснюється тим, що елементи висипки на шкірі швидко збільшуються до кількох міліметрів протягом дня, зокрема спостерігається відцентровий ріст. Частота ЕКВ — приблизно 1 хворий на 2 тисячі первинних дерматологічних звернень [7].

Етіологія дерматозу залишається нез'ясованою. Водночас є повідомлення про зв'язок ЕКВ з грибковою інфекцією стоп, кандидозом, карциномою (як паранеопластичний процес), непереносністю медикаментів, імунними порушеннями. Іноді ЕКВ асоціюється з мієлопроліфератив-

ними захворюваннями. Помічено також, що ЕКВ частіше виникає після інфекційного захворювання або інтоксикації [5, 7].

ЕКВ розвивається гостро, але може тривати багато місяців, якщо з'являються нові елементи висипки [1, 5]. Спочатку це набряклі плями жовтувато-рожевого або червоного кольору без лусочок. Далі процес виявляється безліччю еритематозних елементів кільцеподібної форми з уртикарним краєм і блідим центром. Центральна частина еритеми регресує і дещо пігментується. В результаті периферичного росту елементи досягають діаметра 15 см і більше (рис. 2). Розриви кільця утворюють дуги та фестончасті елементи, деякі з них розпадаються на окремі елементи зі своїм циклом розвитку [1, 5, 9, 14]. Вогнища дерматозу можуть бути поодинокими, але частіше вони множинні (рис. 1). У центральній частині можуть з'являтися нові висипання — «кільце в кільці» (рис. 3).

Тривалість існування фестончатих елементів висипу становить 2–3 тижні, після чого вони зникають, залишаючи застійно-буру пігментацію [7, 10, 13, 15]. Однак невдовзі поруч з'являються нові кільцеподібні елементи або в центрі старих — нові висипання. Форма елементів кругла, овальна або у вигляді фігур, спостерігається також їх злиття з фігурними контурами (див. рис. 3). Суб'єктивних розладів немає. Зрідка виявляються сквамозний і бульозний різновиди ЕКВ, які складно відрізнити від герпетиформного дерматиту [5, 7, 14].

Перебіг захворювання нападаподібний: на зміну одним висипанням, що зникають безслідно, через 2–3 тиж, як зазначалося вище, з'являються інші. Через кілька місяців або років може настати спонтанна ремісія. Еритема часто рецидивує.

Атиповими різновидами ЕКВ є: луската форма еритеми Дар'є (*erythema annulare centrifugum squamosum*), що вирізняється лущенням зовнішнього краю вогнищ ураження у вигляді тонкої білої облямівки; везикульозна форма (*erythema annulare centrifugum vesiculum*), що характеризується періодичною появою швидкоминучих везикул по краях елементів висипки [14].

До варіантів ЕКВ (див. рис. 2, 3) належить також проста гірляндоподібна еритема Ядассона (*erythema simplex gyratum Jadassohn*), що відрізняється від типової кільцеподібної еритеми короткими термінами існування плям (від кількох годин до кількох днів), та стійка мікрогірляндоподібна еритема (*erythema microgyratum persistans*) з розмірами елементів до 1 см у діаметрі (див. рис. 1) [9, 14].

Під спостереженням перебувала хвора К., 33 роки, з ураженням шкіри тривалістю 2 роки

[16, 17]. Комісійно встановлено діагноз: стійка мікрогірляндоподібна еритема верхніх кінцівок як варіант кільцеподібної відцентрової еритеми Дар'є (див. рис. 1). Об'єктивно: на верхніх кінцівках розкидані елементи еритеми у вигляді кільця з легкою пігментацією буруватого кольору в центральній частині. Еритема дещо піднята у вигляді периферичного валика, щільнуватої консистенції. Елементи розмірами до 1–2 см у діаметрі. Суб'єктивних розладів немає.

Хвора С., 52 роки, звернулася з висипаннями на шкірі тулуба, верхніх і нижніх кінцівок (див. рис. 2, 3). Хворіє тиждень. На шкірі тулуба елементи кільцеподібної еритеми до 25 см у діаметрі овальної форми. Центральна частина пігментована — елементи «кільце в кільці». На шкірі стегон безліч елементів кільцеподібної еритеми круглої форми, а також «кільце в кільці», але інтенсивність їх забарвлення більше виражена і контрастна. Спостерігаються також злиті елементи еритеми з фігурними контурами. Комісійно встановлено діагноз: проста гірляндоподібна еритема Ядассона як варіант кільцеподібної відцентрової еритеми Дар'є [14].

У КЗОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1», який є клінічною базою Харківської медичної академії післядипломної освіти, спостерігалися 12 хворих з кільцеподібною відцентровою еритемою Дар'є. Проведено клінічний розгляд кожного випадку захворювання.

Диференційну діагностику хвороби Дар'є проведено з 19 найбільш поширеними і важливими з діагностичної точки зору шкірними та венеричними захворюваннями.

За захворювання слід відрізнити від багатформної еритеми, генералізованої ексфолювативної еритродермії Вільсона—Брока, герпетиформного дерматиту Дюринга, гірляндоподібною мігруючою еритеми Гаммела, кільцеподібною гранульоми, кільцеподібною ревматичною еритеми Лендорффа—Лейнера, лінійного мігруючого міазу, рожевого лишая Жиберга (хронічної форми), саркоїдозу, себорейної екземи, системного червоного вовчака, скарлатиноформної десквамативної рецидивуючої еритеми Фереоля—Бенне, стійкої фігурної еритеми Венде, третинної сифілітичної розеоли (третинної розеоли Фурньє), туберулоїдного типу лепри, фіксованої сульфаніламідної еритеми (хвороба Шанберга), хронічної кропив'янки та хронічної мігруючої еритеми Афцеліуса—Ліпшютца.

Генералізована ексфолювативна еритродермія Вільсона—Брока (*dermatitis exfoliativa generalisata subacuta Wilson—Brocq*) [14] є дифузним ураженням шкіри, що супроводжується загаль-



Рис. 1. Сійка мікрогірляндоподібна еритема (варіант еритеми кільцеподібної відцентрової Дар'є). *Erythema microgyratum persistans*



Рис. 3. Проста гірляндоподібна еритема Ядасона (варіант еритеми кільцеподібної відцентрової Дар'є). *Erythema simplex gyratum Jadassohn*



Рис. 2. Проста гірляндоподібна еритема Ядасона (варіант еритеми кільцеподібної відцентрової Дар'є). *Erythema simplex gyratum Jadassohn*



Рис. 4. Еритема кільцеподібна відцентрова Дар'є *Erythema annulare centrifugum Darier*

ними симптомами. Виникає після інтоксикації, охолоджень, нервово-психічних травм. Виявляється яскраво-червоними плямистими висипаннями у складках шкіри, що супроводжуються сильним свербіжем. Зі збільшенням висипань (за кількістю та площею) через 5–10 днів розвивається еритродермія з великопластинчастим лущенням. Можливі ускладнення: кон'юнктивіт, стоматит, підвищення температури тіла. Через 3–4 міс після 2–3 спалахів може настати одужання [14].

Герпетиформний дерматит Дюринга (*dermatitis herpetiformis Daring*) — еозинофілія у крові

та вмісті пухирців, поліморфізм елементів висипань, підвищена чутливість до йодистого калію, негативний симптом Нікольського, суб'єктивні відчуття у вигляді свербіжу, печіння. Пухирці мають герпетиформне розташування. Деякі автори вказують на можливість трансформації атипового різновиду еритеми Дар'є (*erythema annulare centrifugum vesiculum*) у герпетиформний дерматит Дюринга [5, 9, 11, 14].

Гірляндоподібна мігруюча еритема Гаммела [9] (*erythema gyratum repens-Gammel* — еритема звивиста повзуча Гаммела [7], повзуча гірляндна еритема [6]) становить собою генералізоване

висипання, що складається з неправильної форми рухливих еритематозних висипань, розташованих у вигляді гірлянд, що нагадують зріз дерева, дещо луцаться і піднімаються над поверхнею шкіри, швидко ростуть і переміщуються на 1 см за добу. Гірляндоподібна мігруюча еритема Гаммела також спостерігається в онкохворих [6, 7, 9] з ураженням різних органів: аденокарциномою молочної залози, шлунка, легені, мозку, саркомою, множинною мієломою статевих органів.

Кільцеподібна гранульома (*granuloma annularis*) — висипання локалізуються в дистальних відділах кінцівок, ділянці суглобів. Такий швидкий ексцентричний ріст і виражений запальний характер, як при ЕКВ, не характерні. Периферійна зона елемента представлена окремими блискучими круглими рожевого кольору вузликами. Перебіг тривалий, без суб'єктивних розладів. Після зворотного розвитку може залишатися пігментація. Остаточна діагностика — патогістологічне дослідження шкіри [1, 5, 14, 16].

Кільцеподібна ревматична еритема Лендорффа—Лайнера (*erythema annulare rheumaticum Lehdorff—Leiner*) — спостерігається у хворих на ревматизм у фазі загострення процесу, про що свідчать ревматоїдні проби. Спостерігаються множинні поверхневі кільцеподібні та півкільцеподібні нелускаті еритематозні плями різного розміру, розташовані на шкірі тулуба, кінцівок, рідше — обличчя. Висипання не характеризуються відцентровим ростом, спостерігається також швидке зникнення окремих елементів [5, 7, 14].

Лінійний мігруючий міаз (*larva migrans, myiasis linearis* — волосатик, личинка мігруюча). Дерматоз спричинюють личинки гедзів або черв'яків (гельмінтів) класу нематода, які проникають в епідерміс через найдрібніші дефекти шкіри і мігрують у ній ходами від кількох міліметрів до 2–4 см на добу, що відображається на шкірі валикоподібною звивистою лінією рожевого кольору. В кінці ходу черв'яка можна вилучити. Личинки можуть зберігатися місяцями. Внаслідок розчісування можуть розвиватися дерматити, екзематизація і вторинна піодермія. Захворювання триває 1–2 міс [1, 7, 14, 18].

Багатоформна еритема (*erythema exudativum multiforme*) — елементи багатоформної еритеми не вирізняються таким швидким ексцентричним ростом, як при ЕКВ. На шкірі та її слизових оболонках спостерігається поліморфізм елементів. Еритематозні елементи мають тенденцію до злиття. В центральній частині — пухирці, бульбашки і пустули, які згодом регресують — формуються лілово-синюшні плями з яскравою набряклою гіперемованою облямівкою. Бульбашки

з геморагічним вмістом у центральній частині зовні нагадують пташине око (*iris*). На слизових оболонках губ, рота та в ділянці статевих органів утворюються множинні ерозії, геморагічні виразки з шаруватими серозно-геморагічними кірками. Спостерігається циклічність висипань зі схильністю до рецидивів, переважно навесні та восени. За тяжкістю клінічних виявів розрізняють три форми: просту, везикуло-бульозну та тяжку бульозну [1, 7, 8, 11, 12, 14–16].

Рожевий лишай Жибера, хронічна форма (*pityriasis rosea Gibert*). Висловлюють припущення про інфекційну природу цього дерматозу [14]. Після перенесених ангіни та ГРВІ з'являється материнська бляшка, а через 7–10 днів спостерігається поширення висипань. Плями рожевого кольору, овальних обрисів, у центрі яких легке луцання. Далі виникають множинні плямисті або плямисто-папульозні, а іноді плямисто-уртикарні елементи, що розташовуються симетрично на шкірі тулуба і кінцівок по лінії Лангера. Шкіра обличчя, волосистої частини голови, кистей і стоп зазвичай не уражується. Перебіг дерматозу в середньому становить 5–6 тиж, у разі нераціональної місцевої терапії — до 2–3 міс [1, 11, 14, 16]. Спостерігаються також атипові різновиди рожевого лишая: уртикарний, везикульозний, папульозний [14].

Саркоїдоз (*sarcoidosis*) — системне захворювання, що характеризується розвитком гранульом, не схильних до казеозного розпаду. Найчастіше залучаються в патологічний процес легені, шкіра (25 %). Шкірні вияви характеризуються груповим висипанням вузликів, бляшок, а також висипанням типу ангіолопоїда або ознобленого вовчачка. Вузликові елементи напівкулеподібні, конічної форми, коричнево-фіолетового або коричнево-жовтуватого кольору, з гладенькою воскоподібною поверхнею, іноді з телеангіектазіями і незначним луцанням. Існують багато місяців або років. Діагностика саркоїдозу ґрунтується на даних дослідження крові, рентгенографії легень, кісток [1].

Себорейна екзема (*eczema seborrhoicum*) локалізується у так званих себорейних ділянках шкіри. В процес залучається шкіра обличчя (біля крил носа, на лобі, в носогубних складках), волосистої частини голови, грудей, спини. Лусочки зазвичай сальні, плями і вузлики жовтуватого кольору зі схильністю до периферичного росту і злиття в суцільні нелускаті осередки, нерідко фігурної конфігурації. Висипанню може передувати свербіж. Шкіра волосистої частини голови суха, гіперемована з сірими висівкоподібними лусочками, в разі ексудації утворюються серозні або серозно-гнійні кірки. На тулубі та

кінцівках чітко обмежені жовтувато-рожеві елементи, лускаті плями з дрібновузликковими висипаннями в центрі [1, 3, 14]. На шкірі обличчя, грудей, спини — осередки себорейної екземи нерідко поєднуються з вуграми.

Системний червоний вовчак (*lupus erythematosus syst.*). Шкірні вияви типу відцентрової еритеми Біетта мають такі особливості: відцентровий ріст вогнища, локалізація на обличчі у вигляді метелика. Дані загального обстеження, виявлення LE-клітин у крові сприяють правильній діагностиці [8, 11, 12, 14]. Зрідка системний червоний вовчак може перебігати без видимих уражень шкіри, але з виявами у внутрішніх органах [5].

Скарлатиноформна десквамативна рецидивуюча еритема Фереоля—Беньє (*erythema scarlatiniforme desquamativum recidivans Fereol—Besnier*) починається раптово, нерідко розвивається після інтоксикації ліками, переохолодження, ГРВІ. Супроводжується підвищенням температури тіла протягом 2—3 днів. Висипання монотипні, яскраво-червоні плями, схильні до злиття. Через 2—3 дні висип (екзантема) починає зникати, регресуючи в великопластинчасте лущення по всій шкірі, найбільш виражена на долонях і підшвах. Захворювання може рецидивувати протягом кількох років. Перший напад може тривати 2—4 тиж [7, 9, 14]. При скарлатині — на обличчі «трикутник», висипання на шиї, обличчі, тулубі, кінцівках, у великих складках — петехії (симптом Пастіа).

Стійка фігурна еритема Венде (*erythema perstans figurata Wende*). На шкірі тулуба або кінцівок з'являються поодинокі еритематозні плями. Розвиваються повільно, набуваючи кільцеподібної або цирцинарної форми, діаметр — 5—10 см, неінфільтрована. Далі в центральній частині елементів спостерігаються пігментація та лущення. Вогнища існують тривало, роками. Свербежу немає [5, 6, 9].

Третинна сифілітична розеола (*syphilis tertiaria maculosa, Roseola tertiaria*), або третинна розеола Фурньє. Еритематозні елементи висипки складаються з великих кілець, дуг, півмісяців блідо-червоного кольору і нерідко характеризуються поодинокими елементами без ексцентричного росту (не лущаться). Можливе їх одночасне існування з іншими виявами сифілісу (горбики, гуми), що в поєднанні з позитивними серологічними реакціями дає підстави встановити правильний діагноз [3, 9, 14]. Луската сифілітична розеола зустрічається вкрай рідко [9].

Туберкулоїдний тип лепри (*lepra tuberculoides*). Розрізняють три основних клінічних типи лепри:

- лепроматозний (*l. lepromatosa*);
- туберкулоїдний (*l. muberculoides*);
- недиференційований (*l. indeterminata*).

Туберкулоїдний тип лепри є доброякісною за перебігом формою лепри, при якій спостерігається переважно ураження шкіри та периферичної нервової системи. Виявляється захворювання утворенням дрібних горбиків червонувато-синюшного кольору. Чітко відмежовані краї виступають над рівнем шкіри, утворюючи з окремих папул «бордюр». Вогнища збільшуються за рахунок периферійного росту. Водночас у центрі інфільтрація зменшується, виникають кільцеподібні, поліциклічні елементи, спостерігається гіпопігментація. У вогнищах ураження та на прилеглих ділянках — анестезія (розлади чутливості), відсутність потовиділення, випадання волосся. Ураження периферичних нервів призводить до рухових і трофічних порушень. Л.Д. Калюжна та співавт. (2004) описали випадок лепроматозного типу лепри в Україні з ураженням шкіри, слизових оболонок, верхніх дихальних шляхів, периферичних нервів у стадії прогресування з виявленням мікобактерій лепри у зскрібках зі слизової оболонки носа і тканинної рідини.

Специфічні зміни чутливості шкіри у вогнищах ураження і виявлення мікобактерії Ганзена дає підстави не сумніватися в діагнозі [3, 5, 14].

Фіксована сульфаніламідна еритема (*erythema sulfanilamidus perstans*) характеризується повторними висипаннями на одних і тих же ділянках при кожному новому прийомі сульфаніламідних препаратів. Частіше розвиваються еритематозні, скарлатиноформні висипання. Можуть локалізуватися на слизовій оболонці порожнини рота, на шкірі тулуба (можливий свербіж), кінцівок, статевих органів. Плями рожево-синюшного кольору округлих обрисів з чіткими межами, від 2 до 7 см у діаметрі. Зрідка спостерігається перехресна чутливість до близьких за хімічною структурою речовин. Атиповими різновидами цієї еритеми є пелагроїдна, екземоподібна і подібна до вузлуватої еритеми [7, 14, 16].

Хвороба Шамберга (*morbis Shamberg, dermatosis progressive pigmentosa*) характеризується раптовою непомітною появою і повільним прогресом згрупованих петехій на кінцівках з поступовим поширенням на тулуб і шию. Свіжі висипання червоні, але поступово вогнище стає строкатим з плямами червоного, коричневого і жовтого кольору. Вогнища пласкі, але іноді ліхеніфікований епідерміс дещо піднятий над рівнем прилеглої шкіри. Згруповані петехії утворюють овальні або круглі ділянки (спочат-

ку однобічні), які з часом стають симетричними. Можуть з'являтися кільцеподібні елементи. Спонтанна ремісія настає через 1–2 роки. Причина невідома [4].

Хронічна кропив'янка (*urticaria chronicum*). Уртикарні елементи ефемерні, кільцеподібної форми. Суб'єктивно: печіння та інтенсивний свербіж [1, 5, 11, 12, 14, 16, 17].

Хронічна мігруюча еритема Афцеліуса—Ліпшютца (*erythema chronicum migrans Afzelius—Lipschütz*) [1, 4, 5, 7, 9, 13, 14, 17, 18] становить собою анулярний дерматоз, що виникає після укусу кліща *Ixodes ricinus*. Цю еритему потрібно розглядати як основний клінічний маркер Лайм-бореліозу. На місці укусу кліща через 1–32 дні (в середньому 7–10 днів) з'являється червона пляма, що відповідає інкубаційному періоду Лайм-бореліозу. Еритема може збільшуватися до 3–70 см у діаметрі. Далі центральна частина блідне, набуває синюшного відтінку, утворюється форма кільця, звідки і походить назва. При Лайм-бореліозі клінічні ознаки з переважним ураженням будь-якого органа або системи органів зазвичай розвиваються через 4–6 тиж хвороби. Без лікування захворювання триває місяцями. Для підтвердження Лайм-бореліозу досліджуються антитіла IgG, IgM і ДНК до *Borrelia burgdorferi*. Діагноз хронічної мігруючої еритеми Афцеліуса—Ліпшютца зазвичай не утруднений, ґрунтується на типовій клінічній картині у вигляді еритеми, що поступово збільшується в розмірі на місці укусу кліща з регресією вогнища в центральній частині та утворенням запальної безперервної обля-

мівки. У центрі вогнища зберігається слід від укусу кліща [1, 4, 7, 9, 12–14, 16].

Лікування

Хворим призначається гіпоалергенна дієта, десенсибілізувальні засоби, місцево — кортикостероїдні препарати.

Виявляють патологію внутрішніх органів шляхом всебічного клініко-лабораторного обстеження хворих та призначають відповідне лікування [1, 7, 9–11, 14].

Таким чином, у статті описано клінічні вияви класичної форми ЕКВ. Звернуто увагу на атипівні різновиди хвороби Дар'є, зокрема лускату та везикулярну форми. Також вміщено фотографії хворих на ЕКВ — з короткими термінами існування елементів висипу та стійкою мікрогірляндоподібною формами. Автори статті керувалися ідеєю розширити відомості та поглибити знання не лише дерматовенерологів, а й лікарів інших спеціальностей, зокрема лікарів загальної практики — сімейної медицини.

Висновки

1. Під час курсу спеціалізації та підвищення кваліфікації лікарів загальної практики — сімейної медицини потрібно більше приділяти уваги питанням ранньої діагностики соматичних захворювань, зокрема й інфекційних, при яких первинними симптомами є висипання на шкірі та слизових оболонках.

2. Наведений перелік захворювань, що підлягають диференційній діагностиці з ЕКВ, у подальшому може бути розширено.

Список літератури

1. Владыка А.С., Рыжко П.П., Воронцов В.М. и др. К вопросу лечения синдрома Лайелла: вопросы дискуссионного характера / Зб. наукових праць. Вип. 6. «Сучасні проблеми дерматовенерологічної і косметологічної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я». Додаток до Вісника ХНУ імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». — Х.: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, 2009. — С. 81–85.
2. Воронцова В.К., Владыка А.С., Воронцов В.М., Варжайнова Т.М. Шкірні прояви хвороби Лайма (іксодового кліщового бореліозу) / Зб. наукових праць. Вип. 6. «Сучасні проблеми дерматовенерологічної і косметологічної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я». Додаток до Вісника ХНУ імені В.Н. Каразіна. — Серія «Медицина». — Х.: «Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна», 2009. — С. 151–154.
3. Ганчев Б. Дерматовенерологическая терминология. — София: Медицина и физкультура, 1968. — 396 с.
4. Калужная Л.Д. Мелкие красные пятна на передних поверхностях голени // Клін. імунол., алергол., інфектол. — 2011. — № 8 (47) — С. 26–27.
5. Носатенко В.Е., Гуцу Н.В. Цветной атлас кожных болезней. — Х.: Константа, 2002. — 432 с.
6. Попов И.С. Атлас кожных и венерических болезней. — К.: Здоров'я, 1964. — 428 с.
7. Попов Л.Х. Синтетическая дерматология. Изд. 2. — София: Медицина и физкультура, 1963. — 360 с.
8. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г. Эритемы // Кожные и венерические болезни: руководство для врачей в 4 томах / Под ред. Ю.К. Скрипкина. Т. 2. — М.: Медицина, 1995. — С. 102–119.
9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312.
10. Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.12.2002 № 507.
11. Про затвердження тимчасових нормативів надання медичної допомоги дитячому населенню в умовах амбулаторно-поліклінічних закладів. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.12.2002 № 502.
12. Рижко П.П., Владыка А.С., Воронцов В.М. та ін. Інтенсивна терапія в дерматовенерології / Під ред. П.П. Рижка. — Х.: Прапор, 2006. — 265 с.
13. Романенко Г.Ф., Кряжева С.С. Розеолезно-эритематозные дерматозы. Дифференциальная диагностика кожных

- болезней: руководство для врачей / Под ред. А.А. Студницина.— М.: Медицина, 1983.— С. 76—100.
14. Романенко Г.Ф., Кряжева С.С. Розеолезно-эритематозные дерматозы. Дифференциальная диагностика кожных болезней: руководство для врачей / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1989.— С. 77—104.
 15. Рощенюк Л.В., Владика А.С., Воронцов В.М. Профилактика Лайм-боррелиозу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53).— С. 86—88.
 16. Рыжко П.П., Владика А.С., Воронцов В.М. Инфузионная терапия в дерматовенерологии / Под ред. А.С. Владыки.— Х.: Магда, 2010.— 150 с.
 17. Рыжко П.П., Кутасевич Я.Ф., Воронцов В.М. Атлас кожных и венерических болезней / Под ред. Рыжко П.П.— Х.: Прапор, 2008.— 208 с.
 18. Рыжко П.П., Кутасевич Я.Ф., Воронцов В.М. Синтетическая дерматовенерология: Атлас / Под ред. П.П. Рыжко.— Х.: Оберіг, 2010.— 272 с.

Л.В. Рощенюк¹, А.С. Владика², В.М. Воронцов¹

¹КУОЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер № 1», Харьков

²Одесский национальный медицинский университет

Эритема кольцевидная центробежная (болезнь Дарье): классификация и дифференциальная диагностика

В статье-обзоре приведены случаи наблюдения 12 больных с вариантами эритемы кольцевидной центробежной (болезнь Дарье). Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики этого дерматоза с основными кожными и венерическими заболеваниями.

Ключевые слова: эритема кольцевидная центробежная (болезнь Дарье), собственные наблюдения, дифференциальная диагностика, лечение.

L.V. Roschenyuk¹, A.S. Vladyka², V.M. Vorontsov¹

¹Regional clinical dermatovenerologic dispensary N1, Kharkiv

²Odesa National Medical University

Centrifugal erythema annulare (Darier's disease): classification and differential diagnosis

This survey presents cases of observation of 12 patients with variants of centrifugal erythema annulare (Darier's disease). Problems of differential diagnosis of basic skin and venereal diseases are discussed.

Key words: centrifugal erythema annulare (Darier's disease), personal observations, differential diagnosis, treatment.

Дані про авторів:

Рощенюк Лариса Вадимівна, к. мед. н., гол. лікар КЗОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1», гол. позаштатний спеціаліст за фахом «Дерматовенерологія» Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

61052, м. Харків, вул. К. Маркса, 17. Тел./факс (057) 712-21-51. E-mail: okkvd1@gmail.com

Владика Анатолій Степанович, д. мед. н., проф. кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з післядипломної підготовки Одеського національного медичного університету, засл. лікар України

Воронцов Віталій Михайлович, к. мед. н., лікар-дерматовенеролог КЗОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1», Харків

И.В. Кадыгроб^{1,2}, И.В. Сербин¹, Н.В. Гуцу¹

¹Харьковский городской кожно-венерологический диспансер № 1

²Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Клинический опыт лечения атопического дерматита, осложненного пиодермией

Цель работы — оценка эффективности и переносимости препарата «Бетазон ультра» у пациентов с атопическим дерматитом (АД), осложненным пиодермией.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 80 больных АД, осложненным пиодермией. Пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам основной группы (40 человек) назначали исследуемый препарат «Бетазон ультра», пациентам контрольной (40 человек) — референтный препарат «Тридерм».

Результаты и обсуждение. Доказана терапевтическая эффективность препарата и уменьшение индекса SCORAD у 89,5 % пациентов. Отмечено значимое снижение уровня микробной обсемененности кожи патогенной и условно патогенной микрофлорой по сравнению с показателями до лечения. Дополнительное антимикробное действие расширяет спектр терапевтического применения.

Выводы. Препарат «Бетазон ультра» является высокоэффективным при лечении больных АД, осложненным пиодермией. При назначении исследуемого препарата отмечена нормализация исходно нарушенного биоценоза кожи.

Ключевые слова

Атопический дерматит, бактериальная инфекция, комбинированные наружные средства, «Бетазон ультра», эффективность, безопасность.

Наружные лекарственные препараты являются неотъемлемым компонентом как этиопатогенетического, так и симптоматического лечения. На современном этапе преимущества имеют комбинированные препараты, назначаемые с учетом комплексной этиологии ряда дерматозов, характера патологического кожного процесса и его инфекционных осложнений бактериального и/или микотического характера.

Сегодня в патогенезе атопического дерматита (АД) выделяют три основных фактора. Прежде всего это генетически обусловленная нетипичная реакция на типичные раздражители, которая развивается в результате IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым и другим аллергенам и протекает в коже. В результате происходит дегрануляция тучных клеток с выделением гистамина, который определяет все проявления аллергических реакций.

Второй важный фактор — низкий уровень естественного увлажняющего фактора (NMF). Содержание одного из компонентов — мочевины — в роговом слое при АД уменьшается до 15 % относительно нормы. В совокупности несо-

стоятельность филагрина, низкий уровень мочевины приводят к увеличению проницаемости кожного барьера, повышенной трансэпидермальной потере влаги. В конечном итоге это вызывает сухость кожи с последующим циклом процессов развития АД [12].

Третий фактор патогенеза атопического дерматита тесно связан с увеличением проницаемости эпидермального барьера. Это пенетрация в кожу микроорганизмов, 50 % из которых содержат суперантигены, способные запускать аллергические реакции [8].

Патогенез осложненных форм дерматозов аллергического генеза ассоциируется с состоянием иммунной системы организма, обуславливающей возможность инфицирования патогенной или активацию условно-патогенной микрофлоры кожи (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. Pyogenes*). Микроорганизмы, населяющие кожу, являются одним из триггерных факторов, запускающих каскад иммунных реакций [13].

Одной из многочисленных функций кожи является противостояние множеству патогенных микроорганизмов с целью защиты организ-

ма от их проникновения и развития патологического процесса. В формировании барьерной и защитной функций кожи важнейшее значение придается структурной целостности рогового слоя эпидермиса, а также иммунным и биохимическим факторам защиты [1, 6].

Вследствие постоянного контакта кожи с внешней средой на нее попадают чужеродные ей патогенные и условно-патогенные микробы. Чаще всего кожа становится местом обитания транзитных микроорганизмов, свободно находящихся на поверхности кожи или связанных с сальным секретом и другими жирами, имеющимися в составе загрязнений [7]. Большинство микроорганизмов, в том числе и патогенных, не проникает через неповрежденную кожу и погибает под воздействием бактерицидных свойств кожи. Увеличение обсемененности того или иного участка кожи в результате повышения рН и уменьшение бактерицидных свойств может служить показателем снижения иммунологической реактивности макроорганизма.

Бактериальные, грибковые или смешанные инфекции, осложняющие течение воспалительных дерматозов, нередко создают значительные сложности в диагностике, носят тяжелый характер, склонны к рецидивированию и торпидны к проводимой этиотропной терапии. Вторичному инфицированию при воспалительных дерматозах способствуют нарушения и повреждения структуры рогового слоя и водно-липидной мантии эпидермиса, определяющие сухость или мацерацию кожи и, соответственно, более легкое проникновение инфекционных агентов в поврежденный эпидермис вследствие зуда, расчесов, сдвига рН на поверхности кожи в сторону алкалоза, изменения микробиоценоза кожи, а также нерациональное применение антибиотиков, кортикостероидов [3, 4, 14].

Бактериальные осложнения при атопическом дерматите возникают у 25–34 % больных и способствуют длительному сохранению гиперемии, инфильтрации кожи, частым обострением, неполной ремиссии заболевания [3, 4, 10]. АД имеет благоприятные условия для развития осложненных форм, связанные с нарушением защитной функции кожного барьера для проникновения микроорганизмов вследствие расстройств процессов кератинизации, потери антибактериальных свойств кожи, обусловленной повышением значения рН, снижением уровней дефензина, кателицидина, секреторного иммуноглобулина А на поверхности кожи, изменения структуры водно-липидного слоя, количественного и качественного состава микробной флоры, снижения бактерицидной активности потовых и сальных желез,

нарушения метаболических процессов в клетке, иммунологических расстройств организма (сдвиг в сторону Th-2 иммунного ответа) [2, 9, 11].

Современные комбинированные топические препараты должны купировать местные воспалительные реакции, устранять зуд, способствовать восстановлению эпидермального барьера, восстанавливать защитные свойства, а также устранять дисбаланс микрофлоры кожи. При выборе лекарственного препарата учитывается его эффективность, безопасность, экономическая целесообразность [5].

Использование комбинированных топических препаратов имеет ряд существенных преимуществ: обеспечение прямого контакта с патогенными микроорганизмами, воздействие на широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, использование в малых количествах, тем не менее значительно превышающих минимальные ингибирующие концентрации и позволяющих избежать нежелательных системных эффектов применения.

Одним из таких препаратов является мазь для наружного применения «Бетазон ультра» производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье». В этом препарате активные ингредиенты и основа подобраны с учетом потребностей стартовой терапии, что позволяет быстро приступить к элиминации патогенной флоры, купировать острое и подострое воспаление, свести к минимуму риск развития побочных эффектов стероидной терапии.

Состав «Бетазона ультра»: 1 г препарата содержит бетаметазона дипропионата микронизированного в пересчете на бетаметазон 0,5 мг, клотримазола 10 мг, гентамицина сульфата в пересчете на гентамицин 1 мг. Сочетание антимикотика клотримазола, аминогликозидного антибиотика гентамицина и сильного кортикостероида местного действия бетаметазона дипропионата делает «Бетазон ультра» универсальным препаратом в терапии дерматозов, осложненных бактериальной, грибковой или смешанной инфекцией, когда терапию назначают до идентификации возбудителя.

Цель работы — сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата «Бетазон ультра» (мазь для наружного применения производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье») и препарата «Тридерм®» (мазь производства компании «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия) у пациентов с АД, осложненным пиодермией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 80 больных АД, осложненным пиодермией, в возрасте от 18 до

35 лет. Клиническое исследование проводилось как открытое, контролируемое, рандомизированное, в двух параллельных группах у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в Харьковском городском кожно-венерологическом диспансере № 1.

Пациентам основной группы (40 человек) был назначен исследуемый препарат «Бетазон ультра», мазь для наружного применения производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», пациентам контрольной группы (40 человек) — референтный препарат «Тридерм®», мазь производства компании «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет;
- диагноз: АД в фазе обострения (диагноз устанавливался на основании критериев J.F. Nafin и G. Rajka);
- осложнение дерматита в виде пиодермии, подтвержденное данными микробиологического исследования;
- чувствительность к гентамицину *in vitro* бактериальной флоры, выделенной с пораженных пиодермией участков кожи;
- степень тяжести заболевания соответствует средней или тяжелой (30–70 баллов по шкале SCORAD — Severity scoring of atopic dermatitis: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis);
- площадь пораженного участка — 30 % поверхности тела;
- для женщин репродуктивного возраста — отрицательный тест на беременность к моменту включения в исследование, а также возможность применения эффективной контрацепции в период исследования;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

В ходе исследования пациентам проводили обследование с применением следующих методов:

- клиническое обследование: измерение ЧСС, АД, температуры тела, аускультация сердца и легких, пальпация живота (еженедельно при каждом посещении врача);
- оценка клинических признаков атопического дерматита по шкале SCORAD (еженедельно);
- микробиологическое исследование материала из очага инфекции — определение видового состава, чувствительности к гентамицину (в начале лечения и после его завершения);
- общий анализ крови: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ (в начале лечения и после его завершения);

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Возраст, годы	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
18–25	28 (70,0 %)	25 (62,5 %)
26–35	12 (30,0 %)	15 (37,5 %)
Старше 35	—	—

Таблица 2. Распределение пациентов по половому признаку

Пол	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	Всего
Мужчины	18 (45,0 %)	14 (35,0 %)	32 (40,0 %)
Женщины	22 (55,0 %)	26 (65,0 %)	48 (60,0 %)
Всего	40 (100,0 %)	40 (100,0 %)	80 (100,0 %)

- общий анализ мочи: рН, удельный вес, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, цилиндры (в начале лечения и после его завершения);
- биохимическое исследование крови: АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, глюкоза (в начале лечения и после его завершения);
- тест на беременность для женщин репродуктивного возраста (в начале лечения).

Исследование проходило в два этапа: скрининг — 1–2 дня и период лечения — 28 дней. Препараты наносили на пораженные участки кожи 2 раза в сутки тонким слоем через равные промежутки времени. Препараты применяли без окклюзионных повязок. Курс лечения мог быть сокращен в случае достижения полной клинической ремиссии.

В период лечения пациенты получали назначенное лечение и посещали врача каждые 7 дней.

Обследование пациентов и регистрация данных производились по схеме.

Все полученные данные обследования заносились в историю болезни (амбулаторную карту) и индивидуальную регистрационную форму больного.

Результаты и обсуждение

Все пациенты прошли необходимые процедуры на этапе скрининга и были включены в исходный анализ. Распределение больных по возрасту приведено в табл. 1, по половому признаку — в табл. 2.

Среди сопутствующих патологий преобладали хронические заболевания дыхательных путей

Таблиця 3. Розподілення пацієнтів по продовжителю захворювання

Продовжителю захворювання	Основна група (n = 40)	Контрольна група (n = 40)
От 1 года до 5 лет	5 (12,5 %)	4 (10,0 %)
От 5 до 10 лет	18 (45,0 %)	16 (40,0 %)
От 10 до 15 лет	10 (25,0 %)	11 (27,5 %)
Более 15 лет	7 (17,5 %)	9 (22,5 %)

Таблиця 4. Исходное распределение пациентов по площади поражения кожи

Площадь поражения кожи, %	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
До 5	15 (37,5 %)	17 (42,5 %)
5–10	11 (27,5 %)	12 (30,0 %)
10–20	13 (32,5 %)	11 (27,5 %)
20–30	1 (2,5 %)	—
Более 30	—	—

Таблиця 5. Исходное распределение пациентов по степени тяжести атопического дерматита

Степень тяжести АД (по SCORAD)	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
Легкая (менее 20 баллов)	—	—
Средняя (20–40 баллов)	19 (47,5 %)	17 (42,5 %)
Тяжелая (более 40 баллов)	21 (52,5 %)	23 (57,5 %)

и пищеварительной системы, а также аллергические заболевания. Патологические процессы находились в стадии ремиссии и не требовали дополнительного лечения или изменения схемы назначенной терапии.

Также при сборе анамнеза учитывали продолжительность течения атопического дерматита с момента установления диагноза. Распределение пациентов по продолжительности заболевания представлено в табл. 3.

Площадь поражения кожи оценивали по правилу «девятки» с учетом только воспалительных очагов. Распределение пациентов по площади поражения представлено в табл. 4, а по степени тяжести атопического дерматита — в табл. 5.

Таким образом, группы пациентов были сопоставимы по основным изучаемым показате-

лям. Во время проведения клинического исследования 4 пациента выбыли (по 2 из основной и контрольной групп), на момент окончания эксперимента в каждой группе оставалось по 38 человек.

При аускультации сердца и легких, пальпации и перкуссии живота не выявлены патологические изменения.

Данные объективного осмотра свидетельствовали об отсутствии обострения хронических заболеваний, препятствующих участию пациентов в исследовании.

Все лабораторные показатели находились в пределах нормы или незначительно отклонялись.

Микробный биоценоз кожи был изучен с помощью культурального метода. Количественную обсемененность материала микрофлорой устанавливали по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ), также определяли показатель микробной обсемененности кожи (КОЕ/чашка). В обеих группах у больных установлено нарушение микробиоценоза кожи как по количественным показателям, так и по видовому составу. В 17 случаях (9 и 8 пациентов основной группы и контрольной соответственно) патогенная и условно-патогенная флора определялась в виде монокультуры, во всех остальных случаях — в виде микробных ассоциаций. При АП, осложненном пиодермией, отмечено превалирование эпидермального стафилококка и негемолитического в двух группах.

Данные о распределении пациентов в зависимости от выявленной микрофлоры до и после лечения представлены в табл. 6.

После проведенного курса лечения в обеих группах отмечено снижение уровня микробной обсемененности кожи патогенной и условно-патогенной микрофлорой по сравнению с показателями до лечения. У большинства пациентов уровень микробной обсемененности кожи не превышал допустимый для нормального биоценоза. Только у 6 (15,8 %) больных основной группы и у 5 (13,2 %) пациентов контрольной группы отмечались гнойничковые элементы на коже и высевались патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, преимущественно в виде микробных ассоциаций.

В ходе лечения исследуемыми препаратами наблюдалось клиническое улучшение, уменьшение значения индекса SCORAD и площади поражения кожи. Отражалась положительная динамика как купирования проявлений вторичной инфекции кожи, так и разрешения основных проявлений дерматозов. Уже на 7-й день терапии в очагах поражения уменьшались зуд, эритема и отечность кожи, начали разрешаться пустулезные высыпа-

Таблиця 6. Розподілення пацієнтів в залежності від виявленої мікрофлори

Видовий склад мікрофлори	КОЕ	Основна група	Контрольна група	КОЕ	Основна група	Контрольна група
		(n = 40)	(n = 40)		(n = 38)	(n = 38)
		До лікування			Після лікування	
<i>S. aureus</i> (монокультура)	10 ⁴ –10 ⁶	2	3	—	—	—
<i>S. epidermidis</i> (монокультура)	10 ³ –10 ⁵	3	4	10 ²	—	1
<i>S. haemoliticus</i> (монокультура)	10 ⁴ –10 ⁶	3	1	10 ²	1	—
<i>S. anhaemoliticus</i> (монокультура)	10 ³	1	—	10 ²	—	—
<i>S. aureus</i> (в складі асоціації)	10 ⁴ –10 ⁶	5	6	10 ²	3	2
<i>S. epidermidis</i> (в складі асоціації)	10 ³ –10 ⁵	19	23	10 ² –10 ³	2	4
<i>S. haemoliticus</i> (в складі асоціації)	10 ⁴ –10 ⁶	7	9	10 ² –10 ³	2	3
<i>S. anhaemoliticus</i> (в складі асоціації)	10 ³ –10 ⁵	13	11	10 ²	3	2
<i>E. coli</i> (в складі асоціації)	10 ³ –10 ⁶	9	7	10 ²	2	1
<i>E. faecalis</i> (в складі асоціації)	10 ⁴ –10 ⁵	7	9	10 ² –10 ³	1	—
<i>E. aerogenes</i>	10 ⁴ –10 ⁶	4	5	10 ² –10 ³	1	—
<i>Neisseria</i>	10 ³ –10 ⁵	2	5	10 ³	—	1
<i>Bacillus</i>	10 ⁴ –10 ⁶	4	3	—	—	—
<i>C. hotmani</i>	10 ³ –10 ⁴	2	1	—	—	—
<i>Str. mitis</i>	10 ⁴ –10 ⁵	1	2	—	—	—

ння, значительно уменьшились папулезные элементы. Наиболее заметной была динамика в течение первых 14 дней лечения, в последующем позитивная динамика была менее выражена.

После проведенного курса лечения у 22 (57,9 %) больных основной группы и у 23 (60,5 %) пациентов контрольной достигнута полная клиническая ремиссия заболевания. Во всех остальных случаях отмечено значительное снижение индекса SCORAD. Поскольку критерием эффективности было снижение выраженности клинических признаков атопического дерматита по шкале SCORAD на 75 % и более, проведен анализ относительного уменьшения индекса SCORAD (табл. 7).

На основании представленных в табл. 7 данных произведена оценка эффективности лечения исследуемыми препаратами по первичной переменной. Результаты оценки эффективности лечения представлены в табл. 8.

В исследовании не зарегистрированы побочные реакции или явления. Также не отмечены случаи, когда из-за нежелательного явления больной прекратил участие в исследовании. Случаев субъективных жалоб, а также негативных изменений при объективном и лабораторном обследовании не было, поэтому переносимость лечения у всех пациентов расценена как хорошая.

Таблиця 7. Розподілення пацієнтів по ступені відносного зменшення індекса SCORAD

Степень относительного уменьшения индекса SCORAD	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 38)
На 75 % и более	34 (89,5 %)	35 (92,1 %)
На 50–75 %	4 (10,5 %)	3 (7,9 %)
Менее чем на 50 %	—	—

Таблиця 8. Оцінка загальної ефективності в групах

Ефективність	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 39)
Препарат эффективен	34 (89,5 %)	35 (92,1 %)
Препарат неэффективен	4 (10,5 %)	3 (7,9 %)

Таким образом, комбинированный препарат «Бетазон ультра» в виде мази для наружного применения имеет высокую терапевтическую эффективность у 89,5 % пациентов. Дополнительное antimicrobial действие расширяет спектр терапевтического применения, позволяет использовать препарат как с целью купирования вторич-

ного процесу, так і регреса основного запаленого дерматозу і може бути застосований для першої допомоги при обостренні АД. Серед переваг препарату — невисока ціна, що забезпечує його доступність для більшості пацієнтів, особливо з АД, ускладненим піодермією.

Висновки

Препарат «Бетазон ультра», мазь для зовнішнього застосування виробництва ООО «Фармацевтична компанія «Здоров'я», має високу ефективність при лікуванні пацієнтів з АД, ускладненим піодермією. Назначення пре-

парату сприяє швидкій редукції елементів висипу, зменшенню вираженості суб'єктивних скарг, площі ураження шкіри. При призначенні досліджуваного препарату відзначається нормалізація вихідно порушеного біоценозу шкіри. Значимо знизився рівень мікробної обсемененості шкіри патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою порівняно з показателями до лікування. Висока терапевтична ефективність і хороша переносимість в поєднанні з доступною ціною дозволяють рекомендувати препарат для лікування інфікованих дерматозів.

Список літератури

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Рус. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 18.— С. 1082—1086.
2. Болотная Л.А. Рациональный выбор средств наружной терапии осложненных дерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 98—101.
3. Калюжная Л.Д. Атопический дерматит. Современные вопросы диагностики и лечения // Клініч. імунол., алергол., інфектол.— 2006.— № 1.— С. 19—22.
4. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Применение антибактериальных и противогрибковых средств в наружной терапии детей с атопическим дерматитом, различной степени тяжести, осложненным вторичной инфекцией // Педиатр. фармакол.— 2007.— № 4.— С. 40—44.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Рациональный выбор топического стероида // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1.— С. 55—58.
6. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей, интернов, студентов.— Харьков: Факт, 2007.— 792 с.
7. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского.— М.: ГЕОТАР-Медиа, 2002.— 768 с.
8. Мурзина Э.А. Оптимизация патогенетической терапии при атопическом дерматите // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2.— С. 16—19.
9. Arikawa G., Ishibasi M., Kawashima M. et al. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus* // J. Invest. Dermatol.— 2002.— Vol. 119, N 7.— P. 433—439.
10. Bayrou O., Pesquet C., Flahault A. et al. Head and neck atopic dermatitis and malassezia-furfur-specific IgE antibodies // Dermatol.— 2005.— Vol. 211, N 2.— P. 107—113.
11. Breur K., Wittmann M., Kempe K. et al. Alfa-toxin is produced by skin colonizing *Staphylococcus aureus* and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis // Clin. Exp. Allergy.— 2005.— Vol. 35, N 8.— P. 1088—1095.
12. Gloor M. et al. Do urea ammonium lactate combinations achieve better skin protection and hydration than either component alone? // Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.— 2002.— Vol. 15, N 35.— P. 43.
13. Kosonen J., Lintu P. et al. Immediate hypersensitivity to *Malassezia furfur* and *Candida* spp. Mannans in vivo and vitro // Allergy.— 2005.— Vol. 60, N 2.— P. 238—242.
14. Sator P.G., Schnidt J.B., Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2002.— Vol. 48, N 11.— P. 352—358.

І.В. Кадигроб^{1,2}, І.В. Сербін¹, Н.В. Гуцу¹

¹Харківський міський шкірно-венерологічний диспансер № 1

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Клінічний досвід лікування атопічного дерматиту, ускладненого піодермією

Мета роботи — оцінка ефективності та переносності препарату «Бетазон ультра» у пацієнтів з атопічним дерматитом (АД), ускладненим піодермією.

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 80 хворих із АД, ускладненим піодермією. Пацієнти були розподілені на 2 групи. Пацієнтам основної групи (40 осіб) призначали досліджуваний препарат «Бетазон ультра», пацієнтам контрольної (40 осіб) — референтний препарат «Тридерм».

Результати та обговорення. Доведено терапевтичну ефективність препарату та зменшення індексу SCORAD у 89,5 % пацієнтів. Відмічено значне зниження рівня мікробного обсеменіння шкіри патогенною та умовно патогенною мікрофлорою порівняно з показниками до лікування. Додаткова антимікробна дія розширює спектр терапевтичного застосування.

Висновки. Препарат «Бетазон ультра» є високоефективним при лікуванні хворих із АД, ускладненим піодермією. При призначенні досліджуваного препарату відзначено нормалізацію початково порушеного біоценозу шкіри.

Ключові слова: атопічний дерматит, бактеріальна інфекція, комбіновані зовнішні засоби, «Бетазон ультра», ефективність, безпека.

I.V. Kadygrob^{1,2}, I.V. Serbin¹, N.V. Gutsu¹

¹*Kharkiv City Dermatology and Venereology Dispensary № 1*

²*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine*

Clinical experience in treatment of atopic dermatitis complicated by pyoderma

Objective – to evaluate the effectiveness and tolerability of «Betazon ultra» in patients with atopic dermatitis (AD) complicated by pyoderma.

Materials and methods. 80 patients with AD complicated by pyoderma were under our supervision. They were divided into 2 groups. The experimental drug «Betazon ultra» was administered to the patients of the main group (40 persons), the reference preparation «Tryderm®» – to patients of the control group (40 people).

Results and discussion. Therapeutic efficacy and reduction in SCORAD index in 89.5% of patients has been proven. A significant reduction was observed in microbial contamination of skin by pathogenic and conditionally pathogenic microflora as compared to the indices before treatment. Additional antimicrobial action extends the range of therapeutic applications.

Conclusions. «Betazon ultra» is highly effective in treatment of patients with AD complicated by pyoderma. Administration of this experimental drug leads to normalization of initially impaired biocenosis of skin.

Key words: atopic dermatitis, bacterial infection, combined external means, «Betazon ultra», efficacy, safety. □

Дані про авторів:

Кадигроб Ірина Володимирівна, к. мед. н., лікар-дерматовенеролог Харківського міського шкірно-венерологічного диспансеру № 1. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

61202, м. Харків, вул. Цілиноградська, 50. Тел. (057) 336-83-39. E-mail: dispancer.mshvd1@ukr.net

Сербін Ігор Васильович, к. мед. н., головний лікар Харківського міського шкірно-венерологічного диспансеру № 1

Гуцу Наталя Вікторівна, лікар-дерматовенеролог Харківського міського шкірно-венерологічного диспансеру № 1

В.И. Хрущ

Одесский национальный медицинский университет

Оптимизация наружной терапии мокнущих форм микоза стоп

Описаны этиология и клинические проявления микоза гладкой кожи стоп. Предложено использование антимикотического препарата «Ламикон Дермгель» (тербинафин) (ПАО «Фармак») для наружного лечения микоза стоп в стадии мокнутия. Результаты показывают быструю клиническую ремиссию с микологической и бактериальной элиминацией, хорошую переносимость и удобство применения «Ламикон® Дермгеля 1 %» и «Ламикон спрея 1 %», что демонстрирует высокую эффективность и позволяет сократить сроки терапии, а также предупредить повторное инфицирование.

Ключевые слова

Микоз стоп, этиология, клиника, лечение, тербинафин, «Ламикон® Дермгель 1 %», «Ламикон спрей 1 %».

Микозы составляют значительную часть инфекционной патологии кожи. Частота грибковых болезней кожи неуклонно растет и, по современным данным, составляет 20–25 % среди населения земного шара, что объясняется многочисленностью, а также разнообразием патогенных грибов в окружающей среде и, как следствие, большим риском инфицирования человека [2].

Существует ряд объективных причин, обуславливающих увеличение заболеваемости микозом кожи: широкое использование медицинских препаратов, обладающих иммуносупрессивным свойством (антибиотиков, цитостатиков и других химиотерапевтических средств); увеличение количества больных с нарушением иммунного статуса; воздействие неблагоприятных эколого-климатических факторов; эволюция патогенных и условно-патогенных грибов, а также сложное экономическое положение и низкий культурный уровень населения [8]. Для заражения и развития патологического процесса необходимы определенные условия: вирулентность возбудителя, повышенная потливость, наличие микротравм кожи, мацерации, снижение реактивности организма человека [7].

Микоз стоп в общей структуре заболеваемости занимает ведущие позиции. Заболевание распространено повсеместно и встречается у 5–29 %

общей популяции. В последние годы многие исследователи отмечают тенденцию к увеличению заболеваемости с грибковым поражением стоп не только у взрослых, но и у детей [10]. В Украине за последние 10 лет заболеваемость микозом стоп возросла в 2,3 раза. В некоторых социальных группах (военнослужащие, работники плавсостава, спортсмены, шахтеры) микотическое поражение стоп выявляют с частотой от 20 до 50 % [1].

Спектр возбудителей микоза разнообразен и изменчив. На сегодняшний день в этиологии заболевания все большее значение приобретают смешанные грибковые и грибково-бактериальные ассоциации, что обуславливает изменение характерных клинических признаков, осложнения течения болезни, появление новых форм инфекции [5].

Ведущую роль в возникновении микоза стоп играют дерматофиты, вирулентность которых неодинакова. Лидирующие позиции относительно распространенности и степени контагиозности для человека занимает *Trichophyton rubrum*, что составляет от 70 до 95 %, за ним следует *Trichophyton interdigitale* – от 7 до 34 % [6]. Дерматофиты имеют различную способность избирательно поражать те или иные кератинсодержащие структуры кожи человека [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что микозы

стоп часто осложняются аллергическими процессами, экзематизацией, вторичной пиококковой инфекцией, что приводит к определенному рода сложностям в лечении [3].

В зависимости от клинических проявлений различают следующие формы микоза стоп: сквамозная, сквамозно-гиперкератотическая, интертригинозная и дисгидротическая. В летнее время года, учитывая длительно высокую температуру окружающей среды, повышенную влажность, ношение негигроскопичной и не пропускающей воздух обуви, отмечается увеличение количества больных с интертригинозной формой микоза стоп. Патологический процесс характеризуется поражением межпальцевых складок, чаще между III и IV, IV и V пальцами. Кожа складок становится насыщенно красной и отечной, присоединяется мокнутие и мацерация эпидермиса, а нередко появляются эрозии и трещины, довольно глубокие и болезненные. Субъективно отмечаются зуд, жжение, болезненность.

Современные схемы терапии микозов стоп включают наружное, системное и комбинированное лечение. Наружное лечение имеет ряд преимуществ: непосредственное влияние на область поражения, минимизация побочных эффектов, вызванных высокой токсичностью системных антимикотиков, а также возможность применения у пациентов, которым противопоказана системная терапия. По мнению ряда ведущих микологов, именно эффективная местная терапия, например, на стадии поражения только гладкой кожи стоп, может предотвратить дальнейшее вовлечение в грибковый процесс ногтевых пластинок. Сегодня арсенал противогрибковых средств местного действия чрезвычайно разнообразен. Эти лекарственные препараты относятся к разным химическим классам и поколениям, выпускаются под разными торговыми названиями в виде нескольких лекарственных форм (гель, крем, лосьон). При выборе той или иной формы наружных средств немалое значение имеет локализация процесса и выраженность воспалительной реакции [9]. Применительно к микозам стоп, при которых существует высокая вероятность мацерации эпидермиса, в связи с чем процессы в этой области характеризуются выраженным воспалением, возникает необходимость с особой осторожностью подходить к выбору той или иной лекарственной формы. Отличаются противогрибковые наружные препараты и по эффективности. Большинство из них необходимо использовать несколько раз в сутки, а также значительно увеличивается продолжительность терапии. При местной терапии микозов стоп следует учитывать и факт

наслоения бактериальной флоры на фоне грибкового поражения, которая значительно снижает эффективность лечения.

Следовательно, препарат для эффективной местной терапии микозов стоп должен обладать такими свойствами: широким спектром антимикотической активности действующего вещества, дополнительным антибактериальным и противовоспалительным эффектом, минимальной кратностью применения и коротким курсом терапии, а также быть удобным в применении (легко наноситься, быстро впитываться и не пачкать одежду). Эти критерии являются оптимальными для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов [1]. Производители фармацевтической продукции сосредоточили внимание на производстве высокоэффективных аллиламиновых препаратов для наружного применения, что позволяет одновременно добиться хорошего терапевтического эффекта, избежать неблагоприятных побочных действий системных препаратов. Ярким представителем антимикотических средств класса аллиламинов является тербинафин, обладающий широким спектром действия. В терапевтических концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность тербинафина к дрожжеподобным грибам в зависимости от их вида может быть фунгицидной и фунгистатической. Противогрибковый эффект тербинафина обусловлен его способностью подавлять специфический ранний этап биосинтеза стерина в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерола с последующим внутриклеточным накоплением сквалена, вызывая в дальнейшем гибель клетки гриба. Тербинафин подавляет и метаболизирует фермент скваленэпоксидазу в клеточной мембране грибов. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450. Тербинафин не влияет на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов. Кроме того, тербинафин имеет дополнительные фармакологические эффекты — противовоспалительный и антибактериальный, что в значительной степени ускоряет процесс санации в очагах поражения и приводит к более быстрому регрессу субъективных симптомов поражения кожи (отека, зуда, жжения).

Характерные для микоза стоп стойкое течение, устойчивость к терапии современными антимикотиками, склонность к рецидивам, бактериальные и аллергические осложнения, а также связанная с этим утрата трудоспособности свидетельствуют о важности проблемы — не только как медицинской, но и социально-экономической.



Рис. 1. Больная Н. Микоз стоп. Интертригинозная форма



Рис. 2. Больная К. Микоз стоп. Дисгидротическая форма



Рис. 3. Больной П. Микоз стоп. Дисгидротическая форма

Таким образом, перспективным является дальнейшее исследование наружных средств, которые могут одновременно влиять и на микробный, и на воспалительный компоненты механизма воспаления кожи при микозе стоп.

Цель исследования — оценка клинической эффективности отечественного представителя тербинафина — препарата «Ламикон® Дермгель 1 %» (ПАО «Фармак») при мокнущих формах микоза стоп.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 35 больных микозом гладкой кожи стоп: 21 (60 %) мужчина и 14 (40 %) женщин. Возраст пациентов составлял от 21 года до 68 лет (средний возраст

(42,4 ± 2,6) года). Давность заболевания — от 3 мес до 23 лет.

У всех больных клинический диагноз подтвержден результатами бактериоскопических и бактериологических исследований.

Клиническая картина микоза стоп была представлена интертригинозной и дисгидротической формами. Интертригинозная форма диагностирована у 22 больных и представлена участками гиперемии и незначительной отечности кожи подошвенной поверхности стоп, образованием эрозий с четкими краями и обрывками эпидермиса (рис. 1). При дисгидротической форме (13 пациентов) клинически заболевание проявлялось высыпанием пузырьков и пузырей с плотной покрывкой, прозрачным или серозно-гнойным содержимым, образованием корочек и обширных эрозий на фоне гиперемии с очерченным ободком отслоившегося эпидермиса на подошвенной поверхности в области пятки и свода стопы (рис. 2, 3).

Бактериальной инфекцией процесс был осложнен у 23 (65,7 %) пациентов. Клинически заболевание характеризовалось явлениями гиперемии, отека, пустулезными высыпаниями, гнойными корочками, трещинами и эрозиями, зудом. Осложненный микоз стоп констатирован у 80 % больных с интертригинозной формой и у 75 % — с дисгидротической. Лимфангиты, лимфадениты у пациентов не выявлены.

Длительность терапии составила 7 дней с кратностью нанесения 1 раз в сутки после предварительного очищения и высушивания пораженных участков кожи. Больные с островоспалительными явлениями, признаками экзематизации, характеризующимися гиперемией, отеком и экссудативными изменениями использовали на пораженную кожу и окружающие участки тонким слоем «Ламикон Дермгель 1 %», активным действующим веществом которого является тербинафин. Препарат обладает широким спектром противогрибковой (в отношении *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *M. canis*, *Candida albicans*) и антибактериальной (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*) активности. «Ламикон Дермгель 1 %» имеет высокий комплаенс, быстро впитывается в кожу, не оставляет жирных пятен, обладает охлаждающим и эпителизирующим действием. При местном использовании препарат практически не всасывается. Тербинафин, накапливаясь в роговом слое эпидермиса, достигает концентрации, необходимой для фунгицидного действия, на 7-й день применения и сохраняет ее до 7 дней после

Таблиця. Динаміка регреса основних клінічних ознак мікоза стоп

Признаки	Кількість спостережень в період лікування				
	3-ні дні I/II	7-ні дні I/II	14-ні дні I/II	21-ні дні I/II	28-ні дні I/II
Зуд	22 (100 %)/13 (100 %)	-/-	-/-	-/-	-/-
Еритема	3 (13,6 %)/1 (7,7 %)	10 (45,5 %)/6 (46,2 %)	9 (40,1 %)/5 (38,5 %)	-/1 (7,7 %)	-/-
Отек/ексудация	8 (36,4 %)/4 (30,8 %)	11 (50,0 %)/5 (38,4 %)	3 (13,6 %)/4 (30,8 %)	-/-	-/-
Папулезні елементи/інфільтрація/пустули	7 (31,8 %)/3 (23,0 %)	8 (36,4 %)/5 (38,5 %)	7 (31,8 %)/5 (38,5 %)	-/-	-/-
Екскориації/корки гнійні	8 (36,4 %)/-	14 (63,6 %)/6 (46,2 %)	-/7 (53,8 %)	-/-	-/-
Ерозії/мокнуття	5 (22,7 %)/-	17 (7,3 %)/8 (61,5 %)	-/5 (38,5 %)	-/-	-/-

Примечание. I — группа больных с интертригинозной формой мікоза стоп (n = 22); II — группа больных с дисгидротической формой мікоза стоп (n = 13).

прекращения лечения. Все пациенты лечение переносили хорошо. Побочные явления не выявлены.

Обязательным условием лечения было соблюдение пациентами правил для предотвращения реинфекции мікоза стоп: ежедневная смена белья, избегание ношения тесной обуви, а также обуви из синтетических тканей, не пропускающих воздух, тщательное высушивание пораженных участков кожи после мытья, использование одноразового полотенца.

Дополнительно к наружной терапии с целью предупреждения повторного инфицирования пациенты 1 раз в день обрабатывали обувь как открытого, так и закрытого типа 1 % раствором тербинафина — «Ламикон спреем».

Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинических признаков (наличие или отсутствие зуда, гиперемии, отека, везикул, пустул, эрозий, трещин) в порядке их уменьшения или полного исчезновения на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни лечения, микроскопического исследования кожных чешуек, культурального исследования; у всех больных анализировали данные анамнеза, проводили клинико-лабораторное обследование.

Результаты и обсуждение

В процессе наружного применения препарата «Ламикон Дермгель» выявлена положительная динамика регреса основных клинических проявлений у больных мікозом стоп. На фоне терапии отмечалось исчезновение одного из основных клинических симптомов заболевания: благодаря охлаждающему эффекту кожный зуд практически полностью купировался в 77,1 % случаев

на второй день лечения, а у 22,9 % — на третий. Также у пациентов с интертригинозной и дисгидротической формами наблюдались достаточно быстрое снижение интенсивности местных островоспалительных явлений (гиперемии и отечности, жжения, мацерации, прекращение появления новых везикулезных/пустулезных высыпаний, ссыхание и уплощение пузырьковых элементов, незначительная эпителизация эрозивных очагов, трещин; у всех пациентов констатировано уменьшение эритемы и шелушения) на 50–60 % через 2–3 дня лечения (таблица).

К концу первой недели 22 (62,9 %) пациента (в том числе и 17 (48,6 %) больных мікозом стоп, осложненным бактериальной инфекцией) отмечали отсутствие зуда, наблюдалась практически полная эпителизация эрозивных очагов, исчезновение корок. Так, на 7-й день терапии у 94,3 % пациентов достигнута полная микологическая эффективность. К концу второй недели отмечен и полный регресс всех клинических симптомов у 97,1 % больных, включая эпителизацию глубоких трещин и значительное уменьшение эритемы и шелушения. Полная клиническая ремиссия не наступила лишь у 1 (2,9 %) больного с дисгидротической формой, осложненной бактериальной инфекцией, осталась остаточная эритема. Как видно, благодаря широкому спектру действия «Ламикон Дермгеля 1 %» положительная динамика обратного развития микотического процесса на гладкой коже стоп наблюдалась как у пациентов с неосложненным мікозом стоп, так и у больных мікозом стоп с вторичной пиококковой флорой. Этиологическое излечение было подтверждено повторным лабораторным исследованием соско-

бов с гладкої шкіри через 7 днів після закінчення лікування. Відсутність мицелія патогенних грибів при повторному лабораторному обстеженні (на 21-е і 28-е дні) і відсутність рецидивів/реінфікування в течение 3–4 нед після лікування послужили основними критеріями оцінки цінності і ефективності лікування.

Висновки

Вивчена клінічна і мікологічна ефективність препарату «Ламікон Дермгель 1 %» у хворих інтертригінозної і дисгідротическої формами мікоза стоп, супроводжуваних мацерацией, і препарату «Ламікон спреї 1 %» для вторичної профілактики (обробка об'єкту).

Сочетание противогрибковой, антибактериальной и противовоспалительной эффективности «Ламикон Дермгеля 1 %» позволяет быстро (недельный курс применения) и эффективно устранить основные симптомы острого воспаления (зуд, отек, мацерация, мокнутие, эрозии), что особенно важно при смешанных грибково-бактериальных инфекциях кожи, которые наиболее часто встречаются при микозах стоп. Процент микологического излечения составил 97,1 %, что позволило констатировать эффективность применения «Ламикон Дермгеля 1 %» при мокнущих формах микоза стоп, а также использования «Ламикон спрея 1 %» для обработки обуви с целью предупреждения повторного инфицирования.

Список літератури

1. Айзятупов Р.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии. — Донецк: Каштан, 2010. — 560 с.
2. Айзятупов Р.Ф., Юхименко В.В., Ермилова Н.В. Актуальные вопросы клиники и комплексной терапии грибковых болезней кожи и ее придатков // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. — 2011. — № 3–4 (26). — С. 9–13.
3. Аль-Хатіб Омар. Мікози стоп з проявами екзематизації: етіопатогенетичні, клінічні, лікувально-профілактичні та соціально-економічні аспекти // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. — 2004. — № 1–2 (7). — С. 34–38.
4. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С. Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 3 (42). — С. 87–92.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапуца Л.М. та ін. Оригінальний вітчизняний засіб теобон-дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 4 (47). — С. 35–37.
6. Королева Ж.В. Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2013. — № 2 (49). — С. 171–175.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. — М.: ООО «Бином-пресс», 2003. — 440 с.
8. Федотов В.П., Светашов О.М., Коваленко Ю.Б. Сравнительная фармакологическая оценка фунгицидной активности препаратов группы тербинафина // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. — 2005. — № 1–2 (8). — С. 18–24.
9. Халдин А.А., Цыкин А.А., Изюмова И.М. Клинико-этиологическая эффективность «Ламизил спрея 1 %» при лечении грибковых поражений крупных складок кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2012. — № 4 (47). — С. 102–107.
10. Panagiotidou D., Koussidou T.H., Sotiriou E. et al. Onychomycosis in children. Therapeutic challenges // Ann. Dermatol. Venerol. — 2002. — Vol. 129. — P. 669.

В.І. Хрущ

Одеський національний медичний університет

Оптимізація зовнішньої терапії мікозу стоп

Описано етіологію та клінічні вияви мікозу гладенької шкіри стоп. Запропоновано використання антимікотичного препарату «Ламікон® Дермгель 1 %» (тербінафін) (ПАТ «Фармак») для зовнішнього лікування мікозу стоп в стадії мокнуття. Результати показують швидку клінічну ремісію з мікологічною та бактеріальною елімінацією, хорошу переносність та зручність застосування «Ламікон® Дермгелю 1 %» та «Ламікон спрею 1 %», що демонструє високу ефективність і дає змогу скоротити терміни терапії, а також запобігти повторному інфікуванню.

Ключові слова: мікоз стоп, етіологія, клініка, лікування, тербінафін, «Ламікон® Дермгель 1 %», «Ламікон спреї 1 %».

V.I. Khrushch

Odesa National Medical University

Optimization of external therapy of foot mycosis

The article is about the etiology, clinical manifestations of mycosis of foot smooth skin. The author suggests technique of using antimycotic drug «Lamikon® dermgel 1 %» (terbinafine) for the topical treatment of mycosis of the foot. The results show a rapid clinical remission with mycological and bacterial elimination, good tolerability and ease of application of «Lamikon dermgel 1 %» or «Lamikon spray 1 %», which demonstrates the efficiency, reduces the duration of therapy and prevents re-infection.

Key words: mycosis of the foot, etiology, clinical course, treatment, terbinafine, «Lamikon® dermgel 1 %», «Lamikon spray 1 %». □

Дані про автора:

Хрущ Вікторія Іванівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету 65000, м. Одеса, пров. Валіховський, 2. E-mail: khrushchvika@mail.ru

С.О. Галникіна

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Сучасні можливості контролю вугрової хвороби

Мета роботи — визначити ефективність, безпечність і переносність терапії акне препаратом «Хеоміцин».

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 38 хворих на акне середнього і важкого ступеня. Серед пацієнтів переважали чоловіки — 26 (68,4 %). Середній вік хворих — $(20,9 \pm 0,4)$ року. Тривалість захворювання — від 1 до 4 років, у середньому — $(2,5 \pm 0,5)$ року. У 20 (47,4 %) пацієнтів діагностували середню, у решти — тяжку форму. Всі хворі були обстежені із застосуванням загальноклінічних, мікробіологічних та імуноферментних методів. Препарат призначали протягом 12 тиж у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб, потім — по 500 мг 1 раз на тиждень протягом 12 тиж.

Результати та обговорення. Уже протягом перших 4 тиж терапії препаратом «Хеоміцин» у 32 (84,2 %) пацієнтів спостерігали значне поліпшення, а саме — зниження кількості уражених ділянок шкіри. Максимальний ефект вдалось отримати лише через 8 тиж терапії. В усіх пацієнтів відзначено поліпшення стану шкіри. У 3 (7,9 %) пацієнтів очищення відбувалося повільно і під час лікування з'являлися нові елементи, проте ці хворі також завершили 12-тижневу терапію.

Висновки. Встановлено, що «Хеоміцин» є безпечним та ефективним препаратом з мінімальною побічною дією. Вчасне та адекватне призначення препарату «Хеоміцин» з урахуванням ступеня тяжкості акне, механізму дії та можливих побічних ефектів препарату дає змогу отримати хороші клінічні результати, сформувати стійку ремісію та уникнути психоемоційних розладів у хворих.

Ключові слова

Акне, лікування, антибіотики, «Хеоміцин».

Акне трапляється у більшості молодих осіб і посідає перше місце серед шкірних захворювань та косметичних вад. Появі вугрової висипки найчастіше передують себорея — підвищена продукція хімічно зміненого шкірного сала. У хворих з тяжким ступенем акне рівень секреції шкірного сала вдвічі вищий, ніж у пацієнтів з легким ступенем.

Звичайні вугри (*acne vulgaris*) — це найпоширеніша хвороба шкіри, яка вражає до 85 % осіб віком від 12 до 25 років і 11 % осіб віком понад 25 років. У більшості випадків акне минає самостійно, проте може призводити до утворення косметичних дефектів, часто спричиняє значний емоційний дистрес (стурбованість, депресія, соціальна дезадаптація, складності у міжособистісних стосунках та виробничій діяльності) і може мати певні психосоціальні наслідки.

Етіологія і патогенез. Незаперечним є факт, що у розвитку вугрів важливу роль відіграють генетичні чинники. Це підтверджується наявніс-

тю вугрів у молодому віці у батька чи матері (або в обох).

Вугри — це патологія волосяних фолікулів і сальних залоз. В їх розвитку мають значення чотири чинники:

1. Патологічний фолікулярний гіперкератоз, який призводить до закриття роговими лусочками фолікулярної протоки та утворення комедонів.
2. Надмірне утворення секрету сальних залоз, який є субстратом для розмноження пропіонбактерій. Надлишкова продукція шкірного сала відіграє додаткову роль у патогенезі вугрів. Вона спричиняє зменшення концентрації ліноленової кислоти і розвиток фолікулярного гіперкератозу.
3. Вплив *Propionbacterium acnes*, які виділяють ліпази, котрі спричиняють гідроліз шкірного сала до вільних жирних кислот, розвиток запалення та утворення комедонів. Ці бактерії продукують хемотаксичні чинники, які притягують поліморфноядерні лейкоцити,

Таблиця. Ступені тяжкості акне

Тип акне	Ступінь тяжкості			
	I (легкий)	II (середній)	III (тяжкий)	IV (вкрай тяжкий)
Комедони	До 10	10–25	26–50	Понад 50
Папули—пустули	До 10	10–20	21–30	Понад 30
Вузли, кісти	Немає	Немає	До 5	Понад 5
Рубці	Немає	Немає	Є	Є
Психосоціальні ускладнення	Немає	+	++	+++

котрі проникають у фолікули, поглинають пропіонбактерії і вивільняють гідролітичні ферменти. Останні руйнують фолікулярний епітелій. Пропіонбактерії також активують систему комплементу.

4. Запалення.

Під дією зазначених чинників вміст фолікулів потрапляє у дерму, спричиняючи запалення і руйнування тканин.

Залежно від локалізації та поширеності процесу і взаємодії згаданих чинників на шкірі формуються комедони, папули, пустули, кісти.

Клінічні вияви. Типова локалізація процесу — у місцях, де розташована велика кількість сальних залоз: обличчя, спина, передня поверхня грудей, плечовий пояс, шия.

Характеристику ступенів тяжкості акне наведено у таблиці.

Виділяють такі різновиди вугрів:

- папульозні: рожеві запальні напівкулясті вузлики 1–4 мм у діаметрі, регресують без рубців;
- пустульозні: на верхівці вузликів виникають пустули, при руйнуванні яких і засиханні вмісту утворюються жовті кірочки, залишають пігментацію або поверхневі рубчики; ці форми часто існують одночасно.

У хворих одночасно виявляють комедони відкриті (чорні вугри — розширені вічка сальних залоз) і закриті (білі вугри).

Диференційний діагноз проводять з медикаментозними вуграми (йодисті, бромисті, стероїдні).

Вторинні акне-елементи (постакне):

- постеруптивні косметичні дефекти;
- дисхромії;
- псевдоатрофії;
- рубці.

Лікування акне зазвичай є комплексним і залежить від ступеня тяжкості процесу.

При I (легкому) та часто при II ступені може бути достатньо раціонального догляду за шкірою, корекції харчового режиму (обмеження

вживання вуглеводів і жирів), призначення препаратів сірки, вітамінів (А, групи В) і зовнішньої терапії з використанням препаратів з комедонолітичною та антимікробною активністю.

При III і IV ступені необхідно призначити інтенсивну системну терапію — антибактеріальні (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди), антиандрогенні препарати, які комбінують із зовнішніми засобами.

Сучасна системна терапія акне включає антибіотики, ретиноїди, антиандрогенозамісну терапію і глюкокортикостероїдні препарати. Тривалі курси цих препаратів мають протизапальну дію, нормалізують кератинізацію у фолікулах, впливають на склад шкірного сала.

Саліцилати, глюкокортикостероїди, дапсон входять до деяких схем лікування фульмінантних вугрів.

При середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання пацієнтам з акне призначають системні препарати. Хоча існує велика кількість антибактеріальних засобів, лише деякі з них можна рекомендувати для лікування цієї патології. Оскільки при вугровій хворобі антибіотики слід приймати тривалий час, вони повинні мати низьку токсичність. Використання пеніциліну при вугровій хворобі зазвичай є неефективним, сульфамідами тяжко переносяться хворими, тому перевагу віддають антибактеріальним препаратам з протизапальними властивостями, таким як тетрациклін (і його деривати — доксициклін, міноциклін) та макроліди (еритроміцин і «Хемоміцин»), які є препаратами вибору за наявності акне.

Нині у лікуванні акне застосовують лише дві зазначені групи антибіотиків. Порівняльна характеристика часто ґрунтується на концентрації препарату в крові, однак цього недостатньо, адже рівень антибіотика в крові не дає уявлення про його концентрацію в тканинах-мішенях. Ліпофільні тетрацикліни, такі як міноциклін, краще проникають у багаті на ліпіди себацитні фолікули і мікрокомедони.

Для успішного лікування акне необхідно застосовувати комплекс заходів, які мають виразний тривалий себостатичний, протизапальний і антибактеріальний ефект. Макроліди виявляють активність щодо більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, найпростіших, а також *Helicobacter pylori*. Вони безпечні і добре переносяться хворими, тому популярні серед практикуючих лікарів-дерматологів. Макроліди впливають на такі ланки запального процесу, як міграція нейтрофілів, окисний «вибух» у фагоцитах і продукування запальних цитокінів.

Із сучасних макролідів для лікування акне найширше використовують «Хемоміцин». Це антибіотик широкого спектра дії з підгрупи азалідів групи макролідів. За хімічною структурою «Хемоміцин» дещо відрізняється від інших макролідів, оскільки містить додатковий атом азоту в структурі 14-членного лактонного кільця, проте в цілому його фармакокінетичні властивості та спектр антибактеріальної активності майже ідентичні таким макролідним антибіотикам. Наявність додаткового атома азоту забезпечує низку унікальних властивостей. Порівняно з іншими препаратами цього класу «Хемоміцин» активніший щодо грампозитивних мікроорганізмів.

Не створюючи високих концентрацій у крові, «Хемоміцин» завдяки високій ліпофільності добре розподіляється в організмі, проникаючи у багато органів, тканин і середовищ. Завдяки додатковому транспорту нейтрофілами він накопичується у вогнищі запалення в дуже великих концентраціях, які в десятки—сотні разів перевищують сироваткові рівні, та зберігається протягом тривалого часу, має тривалий постантибіотичний ефект. «Хемоміцин» є стійким до руйнування у шлунковому соку. Крім того, він має широкий спектр дії, високу ефективність, кращу переносність, а також меншу здатність до взаємодії з іншими лікарськими засобами. «Хемоміцин» швидко проникає в тканини, його концентрація зберігається тривалий період. У стійких тканинних рівнях препарат може спостерігатись у кількості 0,4 мг/мл протягом 72—96 год з коефіцієнтом тканина/сироватка 35.

Період напіввиведення препарату «Хемоміцин» становить 68 год. На відміну від інших макролідів він менше впливає на стан травного каналу і зберігається в людських лейкоцитах протягом 2—4 днів. Завдяки цьому його можна використовувати значно рідше. «Хемоміцин» має властивість накопичуватися у вогнищах запалення. Активний щодо багатьох анаеробних мікроорганізмів, зокрема *Propionbacterium acne*, які штучно пригнічуються при мінімальній інгібувальній концентрації 0,15 мг/мл. Оскільки пацієнти з

вугровою хворобою потребують тривалої терапії, препарат з періодом напіввиведення 68 год є ідеальним вибором для амбулаторного лікування осіб, які через зайнятість або особливості характеру не можуть регулярно виконувати процедури протягом дня або пройти весь курс лікування. Препарат застосовують 1 раз на добу.

Крім того, значною перевагою препарату «Хемоміцин» є можливість його призначення під час вагітності та лактації.

Дослідження переносності «Хемоміцину» показали, що місцеві запальні реакції при призначенні цього препарату трапляються значно рідше, ніж при застосуванні кларитроміцину ($p < 0,05$), а гастроінтестинальні реакції — значно рідше, ніж при використанні еритроміцину.

Аналіз результатів ретроспективного дослідження ефективності та переносності препарату «Хемоміцин» порівняно з іншими антибактеріальними препаратами засвідчив, що цей препарат є ефективним і безпечним для лікування запальних виявів, пов'язаних з акне, як і інші антибіотики. Перевага препарату «Хемоміцин» полягає в поліпшеному комплексі та меншій частоті побічних реакцій порівняно з іншими препаратами.

Оскільки при акне виправданим є застосування антибіотиків лише двох груп (тетрациклінів і макролідів), можна стверджувати, що макроліди є вагомою альтернативою тетрациклінам. Зазвичай метою призначення тетрациклінів є зміна хімізму шкірного сала. Макроліди мають бактерицидний ефект щодо акне, а також протизапальну та імуномодулювальну дію.

Переконалим аргументом на користь препарату «Хемоміцин» є той факт, що у літературі відсутні повідомлення про стійкість акне до препарату.

«Хемоміцин» слід включати в схему лікування при тяжких формах акне. Його призначають у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, потім — по 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тиж.

При лікуванні акне антибіотиками необхідно враховувати можливість побічних реакцій. Іноді при використанні антибактеріальних засобів спостерігаються нудота, блювання, шлунково-кишкові розлади, можуть виникати алергічні реакції та фіксована еритема.

Антибактеріальні препарати при акне можна, а іноді — необхідно поєднувати з курсами третиноїну, оскільки їх комбінація є ефективнішою, ніж кожного з препаратів окремо. Третиноїн впливає на васкуляризацію, що збільшує концентрацію антибіотика в тканинах.

Системні ретиноїди пригнічують секрецію шкірного сала і сприяють диференціюванню

клітин епідермісу. Одним з представників ретиноїдів є ізотретиноїн («Роакутан»). Препарат знижує активність сальних залоз, зменшує їх розмір, утворення шкірного сала, гальмує процес кератинізації, усуваючи гіперкератоз вивідної протоки сальної залози, запобігаючи утворенню комедонів, позитивно впливає на бактеріальну флору шкірного сала і зменшує колонізацію *P. acnes*. Найсерйозніші побічні ефекти «Роакутану» — ембріотоксичні та тератогенні.

Іноді спостерігається позитивний ефект гормональної замісної терапії у жінок, у яких традиційне лікування акне виявилось малоефективним. У таких випадках при тяжких формах акне призначають антиандрогени (ципростерону ацетат), спіронолактон (калійзберігаючий діуретик).

На початку лікування фульмінантних вугрів або інших тяжких форм запальних акне приблизно 1 раз на місяць призначають глюкокортикостероїди: 6–8 таблеток на добу в перерахунку на преднізолон з подальшим послідовним зниженням дози.

Таким чином, у разі діагностування тяжких форм акне в план лікування обов'язково включають системні препарати, насамперед антибіотики. Правильне поєднання препаратів патогенетичної дії для зовнішнього і системного застосування дає змогу отримати хороший клінічний ефект, поліпшити якість життя більшості хворих з різними формами акне.

Мета роботи — визначити ефективність, безпечність і переносність терапії акне препаратом «Хеоміцин».

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 38 хворих на акне середнього і тяжкого ступеня. Серед пацієнтів переважали чоловіки — 26 (68,4 %). Середній вік хворих — $(20,9 \pm 0,4)$ року: чоловіків — $(19,4 \pm 0,3)$ року, жінок — $(22,3 \pm 1,1)$ року.

Усі хворі були обстежені із застосуванням загальноклінічних, мікробіологічних та імуноферментних методів. Крім того, всі пацієнти були клінічно обстежені дерматологом. Проведено загальну оцінку стану всіх уражених папулами і пустулами ділянок шкіри.

Здійснено анкетування для оцінки психосоціального впливу акне на хворого. Клінічні різновиди акне диференціювали за загальноприйнятими критеріями.

Для вивчення видової структури мікрофлори вогнищ ураження та її біологічних властивостей проведено мікробіологічні дослідження.

Тривалість захворювання — від 1 до 4 років, у середньому — $(2,5 \pm 0,5)$ року.

У 20 (47,4 %) пацієнтів діагностували середню, у решти — тяжку форму.

Критерієм виключення з дослідження була сенсифілізація до макролідів в анамнезі.

Стан пацієнтів контролювали кожних 2 тиж. Дозу індивідуально коригували залежно від тривалості та тяжкості процесу, наявності рубцювання і вузлувато-кістозних утворень, маси тіла, психосоматичних симптомів, можливих первинних побічних ефектів (сухість шкіри та слизових оболонок, підвищена фоточутливість, дискомфорт у травному тракті).

Іншої місцевої терапії не застосовували. Забороняли проведення будь-яких косметичних процедур (хімічний пілінг, відбілювання або лікувальний масаж).

Результати та обговорення

Уже протягом перших 4 тиж терапії препаратом «Хеоміцин» у 32 (84,2 %) пацієнтів спостерігали значне поліпшення, а саме — зниження кількості уражених ділянок шкіри. Максимальний ефект вдалось отримати лише через 8 тиж терапії.

Стан шкіри оцінювали через 2 міс після закінчення терапії.

Ступінь очищення всіх ділянок був однаковим. Унаслідок вугрової хвороби у хворих спостерігали наявність пігментації, шрамів і лінійних рубців. Для щоденного догляду за чутливою проблемною шкірою та профілактики загострень рекомендували очищувальні засоби з нейтральним рівнем рН.

38 пацієнтів з акне пройшли повний курс терапії із застосуванням препарату «Хеоміцин», дозу якого підбирали індивідуально. Ефективність лікування ми оцінюємо як досить високу. В усіх пацієнтів відзначено поліпшення стану шкіри. В кінці терапії препаратом «Хеоміцин» позитивний ефект спостерігали у 34 (89,5 %) хворих. У 3 (7,9 %) пацієнтів очищення відбувалося повільно і під час лікування з'являлися нові елементи, проте ці хворі також завершили 12-тижневу терапію.

Особливістю впливу препарату «Хеоміцин» є швидкий і стійкий регрес патологічних елементів, починаючи з другого тижня застосування, значне поліпшення рельєфу шкіри після 6–7 тиж лікування та повна відсутність будь-яких ознак запалення шкіри до 9–12-го тижня прийому.

Позитивний ефект лікування мав незворотний характер. Рецидивів не виявлено.

Важливим моментом була психологічна підтримка хворого, переконання його у необхідності проведення повноцінної терапії. Після появи позитивних змін у фізичному та психоемоційному стані явища депресії, дисморфобії і соціальної дезадаптації швидко регресували.

Результати нашого дослідження підтверджують, що «Хеоміцин» є безпечним та ефективним препаратом з мінімальною побічною дією.

У деяких дослідженнях було проведено порівняння препарату «Хеоміцин» у з іншими антибіотиками, однак даних щодо оптимальної для лікування дози «Хеоміцину» не наведено. На нашу думку, дозу препарату потрібно підбирати індивідуально залежно від тривалості захворювання та віку пацієнта.

Висновки

Вчасне та адекватне призначення препарату «Хеоміцин» з урахуванням ступеня тяжкості акне, механізму дії та можливих побічних ефектів препарату дає змогу отримати хороші клінічні результати, сформувати стійку ремісію та уникнути психоемоційних розладів у хворих.

Список літератури

1. Азитромицин — классика антибиотикотерапии: по материалам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии // Здоров'я України.— 2010.— С. 25–26.
2. Caputo R., Barbaresch M., Veraldi S. Azithromycin: a new drug for systemic treatment of inflammatory acneic lesions // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2003.— Vol. 138.— P. 327–331.
3. Duran J.M., Amsden G.W. Azithromycin: indications for the future? // Exp. Opin. Pharmacother.— 2000.— N 1 (3).— P. 489–505.
4. Gollnic H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49 (suppl. 1).— P. 1–37.
5. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin // Int. J. Dermatol.— 2004.— N 43 (10).— P. 766–767.
6. Kus S., Yucelten D., Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris // Clin. Exp. Dermatol.— 2005.— Vol. 30 (3).— P. 215–220.
7. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 336.— P. 1156–1162.
8. Neu H.C. Clinical microbiology of azithromycin // Am. J. Med.— 1991.— Vol. 91 (suppl. 3A).— P. 12S–18S.
9. Smolinski K.N., Yan A.C. Acne update: 2004 // Curr. Opin. Pediatr.— 2004.— Vol. 16 (4).— P. 385–391.
10. Tan A.W., Tan H.H. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy // Exp. Opin. Pharmacother.— 2005.— N 6 (3).— P. 409–418.
11. Witkowski J.A., Parish L.C. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne // Clin. Dermatol.— 2004.— N 22 (5).— P. 394–397.

С.А. Галныкина

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Современные возможности контроля угревой болезни

Цель работы — определить эффективность, безопасность и переносимость терапии акне препаратом «Хеоміцин».

Материалы и методы. Под наблюдением находились 38 больных акне средней и тяжелой степени. Среди пациентов преобладали мужчины — 26 (68,4 %). Средний возраст больных — (20,9 ± 0,4) года. Длительность заболевания — от 1 до 4 лет, в среднем — (2,5 ± 0,5) года. У 20 (47,4 %) пациентов диагностировали среднюю, у остальных — тяжелую форму. Все больные были обследованы с применением общеклинических, микробиологических и иммуноферментных методов. Препарат назначали в течение 12 нед в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 сут, потом — по 500 мг 1 раз в неделю в течение 12 нед.

Результаты и обсуждение. Уже в течение первых 4 нед терапии препаратом «Хеоміцин» у 32 (84,2 %) пациентов наблюдали значительное улучшение, а именно — снижение количества пораженных участков кожи. Максимальный эффект удалось получить лишь через 8 нед терапии. У всех пациентов отмечено улучшение состояния кожи. У 3 (7,9 %) пациентов очищение происходило медленно и во время лечения появлялись новые элементы, однако эти больные также завершили 12-недельную терапию.

Выводы. Установлено, что «Хеоміцин» является безопасным и эффективным препаратом с минимальным побочным действием. Своевременное и адекватное назначение «Хеоміцина» с учетом степени тяжести акне, механизма действия и возможных побочных эффектов препарата позволяет получить хорошие клинические результаты, сформировать стойкую ремиссию и избежать психоэмоциональных расстройств у больных.

Ключевые слова: акне, лечение, антибиотики, «Хеоміцин».

S.O. Galnykina

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Modern possibilities of acne control

Objective – to determine the efficacy, safety and tolerability of acne treatment with hemomicyn.

Materials and methods. The study included 38 patients with moderate to severe acne. Most patients were males – 26 (68.4 %). The average age of patients was (20.9 ± 0.4) years. The duration of the disease was 1–4 years, mean – (2.5 ± 0.5) years. 20 (47.4 %) patients had a moderate, the rest – a severe form. All patients were examined using clinical, microbiological and immunoenzyme methods. The drug was administered for 12 weeks at a dose of 500 mg 1 time per day for 3 days, then – 500 mg 1 time per week for 12 weeks.

Results and discussion. 32 (84.2 %) patients had a significant improvement, namely the decrease in the number of affected areas as early as within the first 4 weeks of therapy with hemomicyn. The maximum effect was obtained only after 8 weeks of therapy. All patients showed improvement in skin condition. In 3 (7.9 %) patients, purification was slow and during treatment there were new elements, but these patients also completed the 12-week treatment.

Conclusions. It has been found that hemomicyn is safe and effective with minimum side effects. Timely and adequate administration of hemomicyn with consideration of the severity of acne, mechanism of action and potential side effects of the drug provides good clinical results, stable remission and prevents psycho-emotional disorders in patients.

Key words: acne, treatment, antibiotics, hemomicyn. □

Дані про автора:

Галникіна Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф.
46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1. E-mail: skinbluz@mail.ru

Л.А. Болотна

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Мікробна екзема: МОЖЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Наведено відомості про патогенез мікробної екземи. Обґрунтовано необхідність застосування двокомпонентних комбінованих засобів, які містять глюкокортикостероїди та антибіотики, для місцевого лікування мікробної екземи та інших запальних дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією (атопічний дерматит, контактний дерматит). Проаналізовано фармакологічні особливості мазі «Бетадерм[®]», показано можливість її використання для терапії ускладнених дерматозів.

Ключові слова

Мікробна екзема, патогенез, ускладнені бактеріальною інфекцією дерматози, місцеве лікування, двокомпонентні комбіновані кортикостероїди, «Бетадерм[®]».

Однією з численних функцій шкіри є постійна безлічі патогенних мікроорганізмів з метою захисту організму від їх проникнення та розвитку патологічного процесу. У формуванні бар'єрної і захисної функцій шкіри найважливіше значення має структурна цілісність рогового шару епідермісу, а також імунні та біохімічні чинники захисту (асоційована зі шкірою лімфоїдна тканина, внутрішньоепідермальна фагоцитарна система). Велику роль у збереженні цілісності рогового шару відіграє водноліпідна мантія, що регулює випарування води, підтримує слабокислу реакцію на поверхні шкіри, чинить бактерицидну і вірусостатичну дію, перешкоджає проникненню мікроорганізмів, токсинів та ін. [3, 17].

На шкіру внаслідок постійного контакту із зовнішнім середовищем потрапляють чужорідні їй патогенні та умовно-патогенні мікроби. Підраховано, що на 1 см² шкіри здорової людини міститься від 115 тис. до 32 млн мікроорганізмів. Найчастіше шкіра стає місцем проживання транзитних мікроорганізмів, що вільно перебувають на поверхні шкіри або пов'язані із сальним секретом та іншими жирами, що є у складі забруднень. Резидентна флора характеризується відносно стабільною за чисельністю і складом популяцією мікроорганізмів [3, 9]. Понад 99 % мікрофлори нормальної шкіри представлено пропіоновими бактеріями, стафілококами та дріжджоподібними грибами роду *Malassezia*.

Більшість мікроорганізмів, зокрема й патогенних, не проникають через неушкоджену шкіру і гинуть під впливом бактерицидних властивостей шкіри [22, 22]. Збільшення обсягів обміну тієї чи іншої ділянки шкіри внаслідок підвищення рН і зменшення бактерицидних властивостей може слугувати показником зниження імунологічної реактивності макроорганізму.

Мікроорганізми, що населяють шкіру, є одним із тригерних чинників, які запускають каскад імунних реакцій при деяких асоційованих з ними дерматозах, одним з яких є мікробна екзема [2, 7, 12].

Мікробна екзема — імунозапальне захворювання шкіри, характерною ознакою якого є серозні (екзематозні) колодязі, еволюційний поліморфізм. Термін «мікробна екзема» виник на початку ХХ сторіччя. У 1902 році Г.А. Кюзель, учень О.І. Поспелова, довів, що везикула як первинний елемент екземи завжди стерильна, а стафілококи і стрептококи можуть відігравати роль сенсibiliзаторів. В.В. Іванов у 1916 році описав особливу форму екземи довкола постраєвних рубців, яку згодом стали називати паратравматичною або мікробною. Виділяють клінічні різновиди мікробної екземи: нумулярна (37,1 %), мікотична (35,5 %), паратравматична (14,5 %), варикозна (11,3 %), сикозіформна (1,6 %), екзема сосків і пігментного кільця в жінок [11].

Екзема у структурі дерматологічної захворюваності становить від 18 до 40 %, серед різних

клінічних форм хвороби мікробну екзему виявляють у 12–27 % хворих. Мікробна екзема є одним із захворювань шкіри, що найчастіше зустрічаються в осіб літнього і старечого віку. Чоловіки хворіють дещо частіше за жінок. Останніми роками мікробна екзема має тенденцію до тяжчого перебігу з тривалими рецидивами, значним поширенням патологічного процесу на шкірі, частим розвитком вторинних алергійних ефлоресценцій по всій шкірі, характеризується резистентністю до загальноприйнятих методів лікування [1, 5, 12, 19]. Часто ця форма екземи розвивається у військовослужбовців. Причинами відносно високої захворюваності є адаптаційні порушення імунітету у призовників, збільшення кількості осіб з дефіцитом маси тіла, пізні звернення до фахівця з приводу гнійничкових і грибкових захворювань шкіри, необхідність практично постійного носіння форменого одягу і взуття, невчасне проведення оглядів особового складу. Зростає захворюваність на мікробну екзему і при виконанні військовослужбовцями бойових і навчальних завдань поза розташуванням частин.

У вогнищах ураження при мікробній екземі виявляється значне зростання грампозитивної кокової флори, представленої переважно *Staphylococcus spp.*, у менших кількостях — *Streptococcus spp.* Щільність колонізації грамнегативними бактеріями в осередках ураження значно зростає, так само як і кількість умовно-патогенних збудників і грамнегативних паличок. Показано, що патогенні мікроорганізми *S. aureus* і *S. pyogenes* витісняють представників резидентної мікрофлори (*S. epidermidis*, *Corynebacterium*), що свідчить про участь патогенної флори у шкірному процесі. У хворих на мікробну екзему зменшується частка облігатних епідермальних стафілококів до 40–50 і значно збільшується колонізація умовно-патогенною і патогенною флорою, часто зустрічаються асоціації мікроорганізмів [9, 16].

Мікробний пейзаж у хворих на екзему істотно відрізняється від мікробіоценозу шкіри здорових осіб не лише кількісно, а і якісно (визначено до 22 видів мікроорганізмів). Мікробну екзему можуть спричиняти і неспецифічні збудники, зокрема *Proteus vulgaris*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Cl. perfringens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. septicum*, *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Передумовами захворювання є генетична схильність, тривала антигенна стимуляція, вогнища хронічної інфекції (холецистити, аднексити, ЛОР-патологія), порушення функцій травної, нейроендокринної системи [10, 21].

Патогенез мікробної екземи складний і до кінця не вивчений. Порушення мікробіоценозу

шкіри відіграють ключову роль у розвитку і підтриманні патологічного вогнища при мікробній екземі. На сьогодні захворювання розглядають як своєрідну гіперергічну реакцію сенсibiliзованої шкіри до токсинів-суперантигенів, ензимів патогенної і умовно-патогенної флори (стафілококи, стрептококи), що розвивається на тлі тривалого піогенного інфікування та порушеної імунної реактивності [2, 20, 22].

Дисбаланс імунної системи при мікробній екземі характеризується зміною показників клітинного і гуморального імунітету, а також чинників неспецифічного захисту у хворих (зниження CD8⁺, фагоцитарного індексу на тлі підвищення рівнів CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD22⁺, IgA, IgG, циркулюючих імунних комплексів) [1]. Найбільше виражені імунні зрушення у хворих, які є носіями ізоантигенів А, М, N і резусу D⁺. У пацієнтів з мікробною екземою виявлено значне збільшення в сироватці крові вмісту інтерлейкіну (ІЛ) — ІЛ-1β, ІЛ-4, зниження ІЛ-2 порівняно з аналогічними показниками при істинній екземі [4].

Пригнічення імунних резервів шкіри внаслідок дії інфекційних подразників виявляється персистенцією мікробних і бактеріальних антигенів з формуванням хронічного рецидивуючого запалення в епідермісі та дермі. *S. aureus* спричинюють поліклональну активацію CD45RO⁺ і макрофагів. Залучення лімфоцитів до епідермісу відбувається за допомогою процесів трансудації, переміщення імунокомпетентних клітин через сполучну тканину дерми, міграції. Прозапальні цитокіни і хемокіни сприяють переміщенню лейкоцитів, тоді як різні молекули адгезії реалізують міжклітинні взаємодії із субстратом. Інфільтруючи шкіру, Т-лімфоцити і макрофаги активуються, стимулюють гіперпродукцію прозапальних цитокінів, хемокінів та інших медіаторів запалення — ІЛ-1α, ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини альфа (ФНО-α). Останні, своєю чергою, впливаючи на імунокомпетентні клітини, залучають їх до замкнутого каскаду запальних реакцій і порушують процеси самообмеження запалення в шкірі. Експресія Е-селектинів та інших молекул адгезії ендотеліальними клітинами, викликана коstimуляцією прозапальними цитокінами, призводить до міграції лейкоцитів з периферичного кровотоку у вогнища екзематозного запального процесу в шкірі. Відбувається повернення у шкіру і активація CD4⁺ клітин пам'яті, що експресують інтегрин CLA (шкірний лімфоцит-пов'язаний антиген). Біологічний ефект такої активації полягає в подальшій гіперпродукції основних прозапальних цитокінів [2, 14]. Виникають патологічні

циркулюючі комплекси, які ушкоджують власні мікроструктури з утворенням серії аутоантител, що ініціюють формування аутоагресивних антител. Алергійний стан і сенсibiлізація до стафілококів та стрептококів у хворих на мікробну екзему підтверджуються стабільно високими титрами стафілокінази, стрептокінази, стрептолізину-О і стафілолізину, а також позитивними шкірно-алергійними реакціями зі специфічним антигеном, виявленням сироваткових антител до тканинних антигенів [15]. Саме мікробна сенсibiлізація є пусковим, підтримувальним та обтяжливим чинником при мікробній екземі [11, 13, 20]. Отже, патогенез мікробної екземи може бути таким: антигени, потрапляючи в організм, з'єднуються з антигенпрезентуючими клітинами Лангерганса і надалі розпізнаються Т-лімфоцитами. У відповідь на проникнення антигенів організм реагує синтезом специфічних Т-лімфоцитів, що взаємодіють з певними алергенами і руйнують їх.

Зміни на рівні організму при мікробній екземі підтверджуються трофічними змінами епітелію і судинними реакціями на ділянках зовні здорової шкіри, не ураженої еритематозним процесом, спостерігаються істотні порушення мікроциркуляторних реакцій у відповідь на впливи [10].

Мікробна екзема розвивається на місці хронічних вогнищ піодермії — довкола інфікованих ран, трофічних виразок, свищів, подряпин. Розташовується асиметрично у вигляді круглих, поодиноких або нечисленних осередків, набряклих та інфільтрованих, чітко окреслених. Характеризується еритемою, папульозно-везикулярними елементами, нашаруванням серозно-гнійних кірок, під якими є мокнуття, гнійний ексудат. По периферії осередків утворюється фестончастий обідок епідермісу, що відшаровується. Іноді цей обідок яскраво-рожевий, запальний, що свідчить про схильність до поширення захворювання [5, 19].

Вторинному інфікуванню хронічних запальних дерматозів (атопічний дерматит, себорейний дерматит, контактний дерматит) сприяють порушення і пошкодження структури рогового шару та водно-ліпідної мантії епідермісу, які зумовлюють сухість або мацерацію шкіри і відповідно легше проникнення інфекційних агентів у пошкоджений епідерміс внаслідок свербіж, розчухування, порушення рН на поверхні шкіри в бік алкалозу, а також нераціональне застосування «чистих» кортикостероїдів [2, 8, 18]. Патогенез ускладнених форм дерматозів алергійного генезу тісно пов'язаний зі станом імунної системи організму, що зумовлює можливість інфікування патогенною мікрофлорою шкіри

або активацію умовно-патогенної мікрофлори шкіри (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *M. furfur* та ін.). Таким чином, усунення дії різних інфекційних чинників при мікробній екземі та дерматозах з ускладненим перебігом є ключовим напрямом лікування [3, 11, 13].

Проведення хворим на алергодерматоз монотерапії топічними антибіотиками без поєднання з глюкокортикостероїдами (ГКС) пригнічує розмноження бактерій, але часто призводить до загострення шкірного процесу. Водночас, враховуючи, що в патогенезі цих хронічних дерматозів значну роль у підтриманні запалення відіграють патогенні бактеріальні асоціації, застосування топічних ГКС у чистому вигляді не завжди є раціональним. Призначення зовнішніх двокомпонентних комбінованих препаратів, які містять кортикостероїдні та антибактеріальні засоби, забезпечує нормалізувальний вплив на біоценоз шкіри, різноспрямовану дію і більше виражений терапевтичний ефект при ускладнених інфекцією алергодерматозах [4, 5, 15]. Результати клінічних досліджень засвідчили, що *S. aureus* можуть бути еліміновані зі шкіри хворих на атопічний дерматит лише в разі використання топічних засобів, до складу яких входять ГКС сильної дії [13]. Двокомпонентні комбіновані топічні препарати, що володіють протизапальною і антимікробною активністю, можуть одночасно впливати на причинні фактори, що зумовлюють запальні зміни шкіри. Проте під час вибору конкретного комбінованого препарату потрібно враховувати безліч чинників, зокрема вік хворого, характер та локалізацію шкірного процесу, попередню зовнішню терапію, тривалість і ефективність лікування.

На фармацевтичному ринку України є понад 10 комбінованих препаратів для зовнішньої терапії ускладнених вторинною бактеріальною інфекцією дерматозів, що містять ГКС різного ступеня активності та антибіотики чи антисептики. В дерматологічній практиці в окремих випадках доволі складно підібрати адекватні препарати. Так, частина топічних засобів містять ГКС і антибіотики зі слабкою активністю (тетрациклін) або до них швидко розвивається стійкість (хлорамфенікол), інші можуть викликати контактну алергію. Двокомпонентні комбіновані препарати, що містять гентаміцин, позбавлені цих недоліків і мають високу терапевтичну ефективність при алергодерматозах з ускладненим перебігом [6].

На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, в жодній країні немає достатніх засобів на охорону здоров'я. Причина — постійне зростання цін на медичні послуги та

лікарські засоби. З метою зниження вартості фармакотерапії ВООЗ та інші міжнародні організації, що працюють над раціональним використанням лікарських засобів, рекомендують генеричні заміни.

Ефективність політики генеричних заміни залежить від якості генериків та їх терапевтичної еквівалентності оригінальному препарату. Останніми роками в літературі все частіше порушується питання «прихованої вартості генериків». Ще 2000 року в рубриці офіційних матеріалів ВООЗ опубліковано статтю, в якій наголошувалося на необхідності доведення якості генериків у разі їх реєстрації, зокрема наданням документів, що підтверджують виготовлення препарату з дотриманням принципів належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice — GMP), відповідність критеріям якості, забезпечення адекватною інструкцією з медичного застосування, а також терапевтичну еквівалентність (і, відповідно, взаємозамінність) аналогічним оригінальним продуктам, що вже є на фармацевтичному ринку.

Одним з комбінованих препаратів, який з великим успіхом використовується для лікування алергодерматозів і дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, є двокомпонентний комбінований лікарський засіб «Бетадерм[®]» (компанія «Валеант», Фармзавод Єльфа А.Т., Польща). «Бетадерм[®]» поєднує протизапальний, протисвербжний, протиалергійний і антиексудативний ефекти бетаметазону дипропіонату (0,05 %) — фторованого ГКС III покоління з широкою антибактеріальною дією аміноглікозидного антибіотика гентаміцину сульфату (0,1 %).

Бетаметазону дипропіонат є синтетичним фторованим похідним гідрокортизону. Легко проникає крізь шкіру, має виражену місцеву протизапальну, протисвербжну і протиалергійну дію. Усуває причини запальних процесів, перешкоджає вивільненню гістаміну та появи місцевих симптомів алергії. Завдяки місцевому судинозвужувальному ефекту зменшує вираженість ексудативних реакцій. Бетаметазону дипропіонат не біотрансформується у шкірі.

Гентаміцин діє бактерицидно і забезпечує високоефективне місцеве лікування бактеріальних інфекцій шкіри. Активний щодо грамозитивних мікроорганізмів: *Streptococcus spp.* (чутливі штами α - і β -гемолітичного стрептококу групи А), *Staphylococcus aureus* (коагулазопозитивні, коагулазонегативні та деякі штами, що продукують пеніциліназу), а також грамнегативних мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* [1]. Резистентність до

гентаміцину розвивається повільно. Встановлено, що в 90,2 % хворих на atopічний дерматит штами золотистого стафілокока чутливі до гентаміцину, резистентність до лікування розвивається дуже повільно [8]. Молекула гентаміцину характеризується вираженими гідрофільними властивостями, тому не проникає крізь біологічні мембрани, зокрема шкіру, стінки кишечника, та не потрапляє в системний кровообіг у разі місцевого застосування.

В Україні двокомпонентний комбінований лікарський засіб «Бетадерм[®]» представлений у формі мазі, що дає змогу призначати його при дерматозах, що супроводжуються сухістю, лущенням, ліхенізацією.

Мазь «Бетадерм[®]» показана для лікування мікробної екземи та інших запальних і алергійних дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією (істинна екзема, контактний дерматит, atopічний дерматит, нейродерміт, укуси комах та ін.). Патогенетична дія забезпечується завдяки складу мазі, до якого входять ГКС та антибіотик широкого спектра дії. Бетаметазон як висколіпофільний ГКС добре накопичується у клітинах шкіри, стабілізує мембрани лізосом, запобігає клітинній дезінтеграції, що неминуче виникає при запальному процесі у шкірі. Гентаміцин у разі місцевого застосування забезпечує швидке досягнення бактерицидного ефекту, характеризується широким спектром антибактеріальної дії, вираженої щодо основних патогенних мікроорганізмів, що викликають вторинне інфікування шкіри.

Мазь «Бетадерм[®]» дорослим і дітям віком після 12 років наносять тонким шаром на всю уражену ділянку шкіри двічі на добу. Частота нанесення препарату визначається індивідуально залежно від тяжкості захворювання. У легких випадках застосовують 1 раз на добу, при тяжких ураженнях може виникнути потреба в частішому застосуванні. Тривалість лікування залежить від розміру та локалізації захворювання, а також від відповіді хворого на лікування. У разі тривалого застосування препарату на великих ділянках шкіри у великих дозах з накладанням оклюзійної пов'язки можуть з'явитися симптоми передозування, що виявляються посиленням системних побічних ефектів, характерних для кортикостероїдів. Надмірне або тривале застосування гентаміцину може призвести до надмірного росту нечутливих до антибіотика мікроорганізмів. Не слід застосовувати препарат на шкіру обличчя через небезпеку виникнення побічних ефектів (телеангіектазій, періорального дерматиту) навіть у випадках короткочасного нанесення. На шкіру в паховій ділянці препарат

застосовують лише в разі особливої потреби, оскільки можливі підвищене всмоктування та високий ризик розвитку побічних ефектів навіть після нетривалого використання. Не слід наносити мазь під оклюзійну пов'язку через імовірність атрофії епідермісу, виникнення розтягнень. Препарат зазвичай добре переноситься, можливі побічні дії у вигляді відчуття печіння, еритеми, свербіж або реакції, зумовлені бетаметазону дипропіонатом чи гентаміцином.

Таким чином, застосування у клінічній практиці двокомпонентних комбінованих ГКС з додатковою антибактеріальною дією значно розширює спектр показань до їх застосування, дає можливість використовувати ці препарати з метою усунення вторинного інфікування і регресу основних виявів запального процесу. Призначення одного двокомпонентного комбінованого

лікарського засобу широкого терапевтичного діапазону замінює два медикаментозних засоби, виключає поліпрагмазію, побічні ефекти і небажані взаємодії між препаратами, зменшує витрати та підвищує комплаєнтність лікування. Під час виробництва двокомпонентного комбінованого лікарського засобу «Бетадерм®» у формі мазі додержано стандартів GMP, завдяки яким продукція виробництва фармзаводу «Сельфа А.Т.», компанії «Валеант» успішно конкурує з іншими доступними на фармацевтичному ринку України ГКС місцевої дії. Оптимальна концентрація діючих речовин і збалансована основа лікарського засобу забезпечують швидкий терапевтичний ефект, косметичну привабливість, добру переносимість і дає можливість двокомпонентній мазі «Бетадерм®» по праву посідати гідне місце в дерматологічній практиці.

Список літератури

1. Абдрахимова А.А., Надырченко Р.М., Мустафина Г.Р. и др. Эффективность традиционной терапии при микробной экземе // Мед. вестн. Башкортостана.— 2013.— Т. 8, № 4.— С. 32—35.
2. Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Мурашкин Н.Н. и др. О топической терапии больных микробной экземой // Саратов. науч.-мед. журн.— 2012.— Т. 8, № 2.— С. 11—16.
3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Грязева Т.М. Принципы наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // Consilium Medicum.— 2011.— № 2.— С. 18—22.
4. Диковицкая И.Г., Корсунская И.М., Невозинская З.А., Гусева С.Д. Наружная терапия микробной экземы дифлукортолона валератом // Клин. дерматол., венерол.— 2010.— № 6.— С. 66—68.
5. Клеменова И.А., Шебашова Н.В., Лисина Л.Н. Микробная экзема: использование комбинированных топических препаратов // Дерматология: приложение к журналу Consilium Medicum.— 2011.— № 3.— С. 11—12.
6. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении аллергодерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 31—34.
7. Кузнецова Ю.К., Сирмайс Н.С. Лечение микст-инфекций кожи // Вестн. дерматол., венерол.— 2013.— № 5.— С. 132—137.
8. Матушевская Е.В., Масюкова С.А., Скрипкина П.А., Чистякова Т.В. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита // Совр. пробл. дерматол., иммунол., лечебн. косметол.— 2009.— № 2.— С. 14—17.
9. Никонова И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе // Практика.— 2011.— № 1.— С. 54—58.
10. Смолиенко В.Н. Этиопатогенетические особенности микробной экземы в сочетании с варикозной болезнью / Смолиенко В.Н. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— № 1 (48)— 2013.— С. 77—79.
11. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Клиническое мышление— основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой // Consilium Medicum.— 2011.— № 2.— С. 6—13.
12. Charles J., Pan Y., Miller G. Eczema // Fam. Physician.— 2011.— Vol. 40, N 7.— P. 467.
13. Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J.O. Staphylococcus aureus and hand eczema severity // Br. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 161, N 4.— P. 772—777.
14. Jayasekerova A., Jeennings L., Holden C.R. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in skin disease affects mainly elderly patients with eczema and leg ulcers who have associated chronic disease // Acta Derm. Venereol.— 2008.— Vol. 88, N 2.— P. 156—158.
15. Lawton S. Assessing and treating adult patients with eczema // Nurs. Stand.— 2009.— Vol. 23, N 43.— P. 49—56.
16. Lundell A.C., Hesselmar B., Nordström I. High circulating immunoglobulin a levels in infants are associated with intestinal toxigenic Staphylococcus aureus and a lower frequency of eczema // Clin. Exp. Allergy.— 2009.— N 39 (5).— P. 662—670.
17. McGrath J.A., Uitto J.A.J. The fillagrin story: novel insight into skin-barrier function and disease // Trends Mol. Med.— 2008.— Vol. 14, N 1.— P. 20—27.
18. McPherson T., Sherman V.J., Aslam A. Filaggrin null mutations associate with increased frequencies of allergen-specific CD4⁺ T-helper 2 cells in patients with atopic eczema // Br. J. Dermatol.— 2010.— Vol. 163, N 3.— P. 544—549.
19. Sohn A., Frankel A., Patel R.V., Goldenberg G. Eczema // Mt. Sinai J. Med.— 2011.— Vol. 78, N 5.— P. 730—739.
20. Stollery N. Eczema // Practitioner.— 2009.— Vol. 253, N 1717.— P. 33—35.
21. Tanaka T., Satoh T., Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection // J. Dermatol.— 2009.— Vol. 36, N 8.— P. 462—465.
22. Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema // Fortschr. Med.— 2009.— Vol. 151, N 19.— P. 31—34.

Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Микробная экзема: возможности комбинированной топической терапии

Приведены сведения о патогенезе микробной экземы. Обоснована необходимость применения двухкомпонентных комбинированных средств, содержащих глюкокортикостероиды и антибиотики, для местного лечения микробной экземы и других воспалительных дерматозов, осложненных бактериальной инфекцией (атопический дерматит, контактный дерматит). Проанализированы фармакологические особенности мази «Бетадерм®», показана возможность ее использования для терапии осложненных дерматозов.

Ключевые слова: микробная экзема, патогенез, осложненные бактериальной инфекцией дерматозы, местное лечение, двухкомпонентные комбинированные кортикостероиды, «Бетадерм®».

L.A. Bolotna

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine

Microbial eczema: possibilities of the combined topical therapy

Information about the pathogenesis of microbial eczema is presented. The necessity was substantiated of using bicomponent combined preparations containing glucocorticosteroids and antibiotics for local treatment of microbial eczema and other inflammatory dermatoses complicated with bacterial infection (atopic dermatitis, contact dermatitis). Pharmacological characteristics of «Betaderm®» ointment, the possibility of its use for treatment of complicated dermatoses is analyzed.

Key words: microbial eczema, pathogenesis, dermatoses complicated with bacterial infection, topical treatment, combined glucocorticosteroids, «Betaderm®». □

Дані про автора:

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології
Харківської медичної академії післядипломної освіти
61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58. Тел. (057) 751-12-90. E-mail: bolotnaya1@rambler.ru

А.Д. Дюдюн, Е.А. Салей, Н.Н. Полион
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Комплексное лечение больных ОНИХОМИКОЗОМ

Цель работы — разработка комплексного лечения больных онихомикозом, которое позволяет повысить эффективность проводимой терапии, сократить продолжительность приема системных антимикотиков, минимизировать гепатотоксическое действие применяемых препаратов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 54 больных онихомикозом (36 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 65 лет) с давностью заболевания от 1 до 7 лет. Пациенты основной группы получали предложенное нами комплексное этиопатогенетическое лечение. Комплексную терапию начинали с назначения ксантинола никотината, биотина, а через 20–25 дней начинали прием «Ламифена» и гепатопротектора. Препарат «Ламифен» назначали внутрь по 250 мг 1 раз в сутки после еды. Эффективность терапии оценивалась на основании динамики клинических проявлений заболевания и данных микологических методов исследования.

Результаты и обсуждение. Клинико-лабораторное исследование наблюдаемых больных позволило установить у 45 (83,33 %) пациентов дистально (дистально-латеральную) подногтевую, у 8 (14,81 %) — поверхностную и у 1 (1,85 %) — проксимальную формы онихомикоза. Более половины всех пациентов страдали онихомикозом от 1 до 5 лет. Наиболее часто были поражены ногтевые пластинки пальцев стоп. Сочетанное поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и кистей имеет место в 8 % случаев, а поражение ногтевых пластинок и кожи диагностировано у 28 %. При оценке эффективности проводимой терапии было выявлено, что у 27 пациентов основной и у 25 контрольной групп наступило клиническое и микроскопическое излечение.

Выводы. Комплексный подход в лечении больных онихомикозом с применением ксантинола никотината, биотина и гепатопротектора дало возможность повысить клиническую эффективность лечения, сократить сроки их применения, снизив тем самым риск развития побочных эффектов и обеспечив большую безопасность лечения для больного.

Ключевые слова

Онихомикоз, лечение, ксантинола никотинат, биотин, «Ламифен».

Высокая заболеваемость населения Земного шара грибковой инфекцией и постоянная тенденция к увеличению количества больных микозом обеспечивают важность и актуальность проблемы как для врачей-дерматовенерологов, так и для других специалистов. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 25 % населения встречается указанная патология, однако этот показатель далек от реальных цифр заболеваемости, связанной с грибковой инфекцией. Одним из наиболее частых дерматологических заболеваний является онихомикоз. Грибковые поражения ногтевых пластин встречаются у 10–15 % населения в общей популяции, а среди лиц старше 60 лет эта патология встречается почти у 30 % обследованных [4, 7]. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости онихомикозом. Причины сложные и до конца не понятны. На рост заболеваемости онихомикозом влияют различные факторы — как экологические, так и со-

циальные. Среди индивидуальных особенностей организма большую роль в возникновении онихомикозов в частности играет состояние сосудистой, иммунной и эндокринной систем, а также наличие сопутствующих патологических состояний. Отмечена закономерность роста заболеваемости онихомикозом с увеличением возраста пациентов. Так поражение ногтевых пластин дерматомицетами казуистически редко встречается у детей и широко распространено у лиц зрелого возраста, достигая почти 50 % у больных в возрасте старше 70 лет. У мужчин онихомикоз диагностируется в 1,3 раза чаще, чем у женщин. Важное значение в возникновении и развитии онихомикоза имеют сосудистые заболевания (особенно нижних конечностей), ожирение, плоскостопие и деформации костного аппарата стоп. Довольно часто грибковые поражения ногтевых пластин возникает при сахарном диабете. У этой категории больных создаются особенно благоприятные условия для разви-

тия микотической инфекции, связанные с повышенным содержанием глюкозы в крови и тканях, изменением крупных и мелких сосудов и развитием диабетической ангиопатии, что приводит к нарушению трофики тканей и снижению защитных сил макроорганизма [4, 5, 12].

У больных онихомикозом пораженные ногтевые пластины и прилегающая к ним кожа представляют собой очаг грибковой инфекции, который способствует распространению специфической инфекции и сенсибилизации организма к возбудителям микозов и продуктам их жизнедеятельности. Степень грибковой сенсибилизации макроорганизма существенно влияет на развитие и течение микотической инфекции, обеспечивая мозаичность многообразия клинических проявлений.

Возбудителями онихомикозов, как правило, являются дерматомицеты, среди них первое место занимает *Trichophyton rubrum*, затем *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, а также *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*, *Trichophyton Verrucosum*; дрожжеподобные и плесневые грибы. Плесневые грибы чаще представлены *Scopulariopsis brevicaulis* и различными видами *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scitalidium* и другими. Совсем недавно оспаривавшееся значение плесневых грибов в развитии онихомикоза в настоящее время доказано и более не вызывает сомнений [1, 2, 5].

Для каждого вида гриба характерно преобладание определенного пути внедрения и проникновения в ногтевое ложе, что в последующем обеспечивает развитие патологического процесса. Так *Tr. rubrum* обычно попадает в ногтевое ложе, предварительно инфицировав кожу проксимального валика и кутикулу ногтя. Повреждение матрикса приводит к изменениям ногтевой пластины с последующим появлением неровности, бороздок и трещин. Изменения, наблюдаемые в матриксе при любом типе проксимального онихомикоза, могут приводить к дистрофии ногтя, разрушению и утрате ногтевой пластины. Однако проксимальная форма онихомикоза встречается редко. Тотальная дистрофическая форма онихомикоза чаще развивается при дистальном типе поражения ногтей. При тотально-дистрофической форме наблюдается повреждение не только ногтевой пластины, но и ногтевого ложа, матрикса ногтя. Ногтевая пластина отслаивается от ложа вследствие выраженного подногтевого гиперкератоза. Иногда наблюдается ее распад. Новая пластина плохо отрастает, что указывает на поражение матрикса. Эта форма онихомикоза чаще отмечается при

длительном течении патологического процесса, вызванного *Tr. rubrum*, а также при хроническом гранулематозном кандидозе [3, 10, 11].

Необходимость глубокого изучения и анализа причин возникновения и развития грибкового поражения ногтевых пластин очевидна. Однако независимо от этих причин правильная диагностика, лечение и профилактика инфекции могут реально способствовать снижению заболеваемости онихомикозами. Полная элиминация возбудителей грибковых инфекций из очага поражения является основной лечебной задачей врачей в лечении пациентов с микотической инфекцией.

Лечение больных онихомикозом до появления системных антимикотических препаратов было чрезмерно сложным и малоэффективным. Внедрение в практику дерматовенерологов антимикотиков третьего поколения системного применения способствовало появлению реальной возможности помочь больным и сделало их лечение более доступным и эффективным.

В то же время проведение системной терапии при онихомикозе не всегда возможно в полном объеме. Чаще это связано с различной степенью токсичности применяемых препаратов и побочными действиями при проведении этиотропного лечения. Литературные источники убедительно свидетельствуют о превосходстве новых препаратов и их безопасности в лечении больных микозами. Однако сравнительная характеристика существующих современных методик применения новейших антимикотических препаратов по эффективности и безопасности не всегда однозначна [6, 8, 9]. Продолжительность лечения больных онихомикозом системными антимикотическими препаратами довольно длительная и часто зависит от возраста и общего состояния больного, топографии поражения ногтевых пластин и других факторов.

Метаболизм антимикотиков системного применения происходит в печени, оказывая определенное влияние на состояние гепатоцитохромной системы человека. Воздействие препаратов на гепатоцитохромную систему может проявляться гепатотоксическим эффектом, что необходимо учитывать при планировании комплексной терапии. Все попытки усовершенствования методов лечения больных онихомикозом должны быть направлены на сокращение сроков лечения и предупреждение побочных действий системных антимикотиков.

Цель работы — разработка комплексного лечения больных онихомикозами, которое позволяет повысить эффективность терапии, сократить продолжительность приема системных антимикотиков, минимизировать гепатотоксическое действие препаратов.

Матеріали і методи

Под наблюдением находились 54 больных онихомикозом (36 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 65 лет) с давностью заболевания от 1 года до 7 лет. Наиболее часто у пациентов отмечалось поражение ногтевых пластин пальцев стоп. Сочетанное поражение ногтевых пластин пальцев стоп и кистей отмечено в 8 % случаев, поражение ногтевых пластин и кожи диагностировано у 28 % обследованных.

Клинико-лабораторные исследования включали:

- демографические данные (возраст, пол);
- анамнез (длительность заболевания, предшествующее лечение, сопутствующие заболевания);
- клиническое обследование (измерение АД, ЧСС, объективный осмотр очага поражения, регистрация субъективных жалоб);
- микроскопическое исследование соскоба с пораженного участка ногтевой пластины;
- общий анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в основную (27 пациента) и контрольную (27 пациента) группы лечения.

Пациенты основной группы получали предложенное комплексное этиопатогенетическое лечение. Терапию начинали с назначения ксантинола никотината, биотина, а через 20–25 дней использовали «Ламифен» и гепатопротектор. Предложенная комплексная терапия привлекательна для пациентов отсутствием негативного влияния на качество жизни и эстетической приемлемостью.

Пациенты контрольной группы получали стандартную общепринятую терапию.

В качестве этиотропного лечения назначали препарат «Ламифен» (таблетки по 0,25 г) производства ОАО «Фитофарм». «Ламифен» (тербинафин) — противогрибковое средство группы алиламинов, обладает широким спектром противогрибкового действия. Препарат не влияет на синтез цитохрома P450, а также на метаболизм гормонов или других лекарственных средств, биотрансформирующихся при его участии. Активен в отношении возбудителей дерматомикозов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum.*), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (в основном *Candida albicans*), возбудителя разноцветного лишая (*Pityrosporum orbiculare* или *Malassezia furfur*). Специфически угнетает ранний этап биосинтеза стероидов в клетках грибов, что приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена, способствуя гибели клеток гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране грибов.

При приеме препарата внутрь он накапливается в коже, волосах и ногтевых пластинах в концентрациях, которые обеспечивают фунгицидное действие.

После однократного приема «Ламифена» внутрь максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи. После курса лечения стабильная концентрация устанавливается на 10–14-е сутки. С белками плазмы крови связывается 99 %. Обладает выраженной эпидермо- и онихотропностью, «Ламифен» быстро диффундирует через дермальный слой кожи, накапливается в липофильном роговом слое и матриксе ногтевого ложа. Вследствие биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, которые не обладают противогрибковой активностью и выводятся преимущественно с мочой. Конечный период полувыведения составляет 17 ч. Сообщений относительно развития кумуляции нет. У пациентов с нарушением функции почек или печени выведение препарата может быть замедленным, что является причиной более высоких концентраций тербинафина в крови.

Препарат «Ламифен» назначали внутрь по 250 мг 1 раз в сутки после еды.

Продолжительность терапии зависит от характера течения и тяжести заболевания. При онихомикозе период лечения зависит от локализации поражения и скорости роста ногтевых пластин и составляет от 6 нед до 3 мес. Пациентам молодого возраста с нормальной скоростью роста ногтей при поражениях ногтей пальцев кистей и стоп (кроме больших пальцев) может быть достаточно приема препарата менее 3 мес. У пациентов с поражением ногтей больших пальцев стоп, особенно при медленной скорости роста, лечение может длиться до 6 мес и больше.

Переносимость «Ламифена» в целом хорошая. Побочные действия, как правило, слабо выражены и носят временный характер. Возможны симптомы со стороны пищеварительной системы (ощущение переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, незначительная боль в животе, диарея) или нетяжелые кожные реакции (сыпь, крапивница). Были сообщения о развитии токсико-аллергических реакций. Если в процессе лечения появляется прогрессирующая кожная сыпь, лечение препаратом следует прекратить. «Ламифен» может вызвать временное нарушение вкусовых ощущений, включая их потерю. Восстановление происходит в течение нескольких недель после прекращения терапии.

В процессе лечения (через 2 нед после начала и в конце) производили противогрибковую обра-

ботку белья и обуви больных для исключения повторной контаминации грибковой инфекции.

В комплексное лечение больных онихомикозом включали ксантинола никотинат, «Гепарсил» и биотин, которые назначали по общепринятой методике. Патогенетическое лечение было направлено на улучшение микроциркуляторного русла ногтевого ложа и онихопротекторное (онихотрофное) действие.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинических проявлений заболевания и данных микологических методов исследования.

Критерием выздоровления пациентов служило исчезновение клинических проявлений онихомикоза, полное восстановление ногтевых пластин и отрицательные результаты микотических исследований на наличие грибов, которые проводили сразу по окончании лечения и в дальнейшем через 2 и 4 мес. Диспансерное наблюдение за больными проводилось один раз в 3 мес в течение года.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторное исследование позволило установить у 45 (83,33 %) пациентов дистально-подногтевую (дистально-латеральную) форму онихомикоза, у 8 (14,81 %) — поверхностную, у 1 (1,85 %) — проксимальную.

Дистально-латеральный онихомикоз характеризовался поражением ногтевой пластины от свободного края. Ногтевые пластины у этих больных теряли прозрачность. У 19 (35,18 %) пациентов ногтевые пластины были беловатого цвета, а у 26 (48,14 %) — желтого. Края ногтевых пластин у больных были неровными, а у 9 (16,66 %) — истонченные. У подавляющего количества обследованных с дистально-латеральным онихомикозом определялся подногтевой гиперкератоз, приводящий к утолщению ногтевых пластин.

У больных с поверхностной формой онихомикоза определялись полосы и белые пятна на поверхности ногтевых пластин, часть ногтевых пластин имела желтый цвет.

Более половины пациентов страдали онихомикозом от 1 года до 5 лет. Наиболее часто были поражены ногтевые пластины пальцев стоп. Со-

четанное поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и кистей отмечено в 8 % случаев, а поражение ногтевых пластин и кожи диагностировано у 28 % обследованных.

Назначенное комплексное лечение позволило добиться у больных онихомикозом хороших высокоэффективных результатов, сократив при этом длительность приема системного антимикотика на $(20 \pm 4,12)$ дня.

Оценка эффективности терапии показала, что у 26 больных основной и у 25 пациентов контрольной групп наступило клиническое и микроскопическое излечение. У 1 больного основной группы и у 2 пациентов контрольной группы после проведения лечения возникли рецидивы заболевания, которые требовали дополнительного лечения для полной санации микотической инфекции.

Лечение больных онихомикозом с применением «Ламифена» и гепатопротектора позволило достичь полного клинико-микробиологического излечения у 25 (92,59 %) пациентов. Применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию ногтевого ложа и трофику ногтевых пластин, в комплексе с этиотропным препаратом обеспечило излечение у 27 (96,29 %) больных основной группы.

Анализ биохимических показателей крови наблюдаемых больных до и после лечения свидетельствовал о том, что «Ламифен» не оказывал отрицательного воздействия на функциональные показатели печени (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин и мочевины) и азотовыделительную функцию почек.

Выводы

Таким образом, комплексное лечение больных онихомикозом с применением ксантинола никотината, биотина и гепатопротектора повысило клиническую эффективность системных антимикотиков, сократило сроки их приема, снизив тем самым риск развития побочных эффектов и обеспечив большую безопасность лечения.

Результаты лечения больных онихомикозом свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой этиотропной эффективности «Ламифена». Комплексная терапия позволила сократить прием системного препарата на 20 суток и получить высокий процент излечения.

Список литературы

1. Бойко С.Ю. Онихомикозы: эпидемиология, лечение, профилактика // Проблемы медицины.— 1999.— № 1–2.— С. 22–24.
2. Глухенький Б.Т., Заруцкая Н.П., Волосюк И.В. Дерматофиты — основные возбудители онихомикозов // Проблемы медицины. —1999.— № 5.— С. 44–45.
3. Липницкий Ф.В., Антонов В.А. Современная таксоно-

мия возбудителей особо опасных микозов // Проблемы медицинской микологии.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 21–23.

4. Руденко А.В., Коваль Э.З., Рыжко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы: диагностика, этиология, эпидемиология, лечение.— К.: ООО «ТСК», 2007.— 284 с.
5. Рукавишников В.М. Современные проблемы микозов стоп.— М.: НПО «Союзмединформ», 1989.— 82 с.
6. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революции в

- терапії микозов // Успехи медицинской микологии.— 2002.— № 1.— С. 111—112.
7. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы, грибковые инфекции ногтей.— М.: ГЭОТАР— Медицина, 1998.— 126 с.
 8. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М.: Медицина для всех, 2003.— 200 с.
 9. Gupta A.K., Scher P.K. Oral antifungal agents from onychomycosis // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 541—542.
 10. Hoog G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. 2nd ed.— 1124 p.
 11. Kolattukudy P.E. et al. Evidence for possible involvement of an elastolytic serine protease in aspergillosis // Infect. Immun.— 1993.— Vol. 61.— P. 2357—2368.
 12. Scher R.K. Onychomycosis: a significant medical disorder // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 1999.— Vol. 12 (suppl. 2).— S134.

А.Д. Дюдюн, О.О. Салей, Н.М. Поліон

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Комплексне лікування хворих на оніхомікоз

Мета роботи — розробка комплексного лікування хворих на оніхомікоз, яке дає змогу підвищити ефективність проведеної терапії, скоротити тривалість прийому системних антимікотиків, мінімізувати гепатотоксичну дію препаратів.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 54 хворих на оніхомікоз (36 чоловіків і 18 жінок у віці від 18 до 65 років) з давністю захворювання від 1 до 7 років. Пацієнти основної групи отримували запропоноване нами комплексне етіопатогенетичне лікування. Комплексну терапію хворих починали з призначення ксантинолу нікотинату, біотину, а через 20—25 днів починали прийом «Ламіфену» і гепатопротектора. Препарат «Ламіфен» призначали всередину по 250 мг 1 раз на добу після їди. Ефективність терапії оцінювалася на підставі динаміки клінічних виявів захворювання і даних мікологічних методів дослідження.

Результати та обговорення. Клініко-лабораторне дослідження спостережуваних хворих дало змогу встановити у 45 (83,33 %) пацієнтів дистальну (дистально-латеральну) піднігтьову, у 8 (14,81 %) — поверхневу і у 1 (1,85 %) — проксимальну форми оніхомікозу. Більше половини всіх пацієнтів страждали на оніхомікоз від 1 до 5 років. Найбільш часто були вражені нігтьові пластинки пальців стоп. Поєднане ураження нігтьових пластинок пальців стоп і кистей має місце у 8 % випадків, а ураження нігтьових пластинок і шкіри діагностовано у 28 %. При оцінці ефективності проведеної терапії було виявлено, що у 27 пацієнтів основної та у 25 контрольної груп настало клінічне і мікроскопічне вилікування.

Висновки. Комплексний підхід у лікуванні хворих на оніхомікоз із застосуванням ксантинолу нікотинату, біотину і гепатопротектора дало змогу підвищити клінічну ефективність лікування, скоротити терміни їх застосування, знизивши тим самим ризик розвитку побічних ефектів і збільшивши безпеку лікування для хворого.

Ключові слова: оніхомікоз, лікування, ксантинолу нікотинат, біотин, «Ламіфен».

A.D. Dyudyun, O.O. Saly, N.M. Polion

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy, the Ministry of Health Care of Ukraine»

Complex treatment of onychomycosis

Objective — to develop a complex treatment of patients with onychomycosis, which improves the efficiency of the therapy, to reduce the duration of administration of systemic antimycotics, to minimize the effect of hepatotoxic drugs.

Materials and methods. We observed 54 patients with onychomycosis (36 men and 18 women aged 18 to 65 years) with disease duration from 1 to 7 years. Patients of the main group received our complex etiopathogenetic treatment. Complex therapy began with the prescription of xantinol nicotinate, biotin, and after 20—25 days «Lamifen» and hepatoprotector were added. The drug was administered orally 250 mg 1 time per day after meals. The effectiveness of treatment was assessed on the basis of clinical manifestations of disease dynamics and data of mycological methods.

Results and discussion. Clinical and laboratory study of patients under observation allowed us to diagnose distal (distal-lateral) hyponychial onychomycosis in 45 (83.33 %), surface onychomycosis — in 8 (14.81 %) and proximal — in 1 (1.85 %) patient. More than half of all patients suffered from onychomycosis from 1 to 5 years. Toe nail plates were the most commonly damaged. Combined lesions of toe nail plates and hands occur in 8% of cases, and the defeat of the nail plate and the skin was diagnosed in 28%. Assessment of the effectiveness of therapy showed that 27 patients of the main group and 25 patients of the control group manifested clinical and microscopic recovery.

Conclusions. An integrated approach to the treatment of onychomycosis using xantinol nicotinate, biotin and hepatoprotector made it possible to increase the clinical efficacy of treatment, shorten the duration of administration of antimycotics, thereby reducing the risk of side effects and ensuring greater safety for patient treatment.

Key words: onychomycosis, treatment, xantinol nicotinate, biotin, «Lamifen». □

Дані про авторів:

Дюдюн Анатолій Дмитрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
49066, м. Дніпропетровськ, вул. Байкальська, 21а. Тел. (0562) 27-50-33

Салій Олена Олександрівна, клінічний ординатор кафедри шкірних та венеричних хвороб
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Поліон Наталя Миколаївна, к. мед. н., асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Клінічний досвід використання препарату «Кераворт» у лікуванні папіломавірусної генітальної інфекції

Важливим фактором, що обтяжує перебіг папіломавірусної генітальної інфекції (ПВГІ), є супресія системи інтерферону організму хворих. Запропоновано сучасний, патогенетично обґрунтований метод лікування хворих з ПВГІ препаратом «Кераворт». На прикладі клінічних випадків доведено його ефективність.

Ключові слова

Папіломавірусна генітальна інфекція, перебіг, клінічні вияви, діагностика, лікування.

На сьогодні папіломавірусна генітальна інфекція (ПВГІ) за поширеністю посідає провідне місце у групі захворювань, що передаються переважно статевим шляхом [2, 11, 15, 16, 19, 20, 24, 32].

ПВГІ властива висока контагіозність, з однаковою частотою діагностується як у жінок, так і в чоловіків. Частота інфікування залежить від вікових та статевих характеристик груп населення [33].

В Україні до сьогодні немає статистично достовірної інформації щодо поширення ПВГІ у різних групах населення. Водночас в окремих публікаціях вітчизняних дослідників акцентується увага на зростанні кількості пацієнтів з ПВГІ [8, 9, 16].

Етіологічним чинником ПВГІ є низка типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Папіломавіруси належать до родини *Papovaviridae* (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх відомих вірусів, які містять дволанцюгову ДНК. На сьогодні ідентифіковано понад 140 різних типів папіломавірусів [23]. Встановлено, що понад 70 типів є збудниками різних захворювань людини [18].

Людину може інфікувати як один, так і кілька типів ВПЛ. Передача ВПЛ зазвичай відбувається під час статевих контактів з хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію, коли їх глибина досягає клітин базального шару епідермісу, до яких ВПЛ має високий ступінь тропізму. Інфіковані ВПЛ клітини базального

шару в подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин. ВПЛ чинить на епітелій продуктивну або трансформуючу дію. Продуктивна дія ВПЛ супроводжується появою доброякісних новоутворень, зокрема низкою різновидів кондилом і папілом слизових оболонок та шкіри, а трансформуюча — дисплазією тяжкого ступеня [5, 12, 21].

В останні десятиліття численними молекулярними та епідеміологічними дослідженнями встановлено, що цервікальне зараження деякими типами ВПЛ є провісником цервікальних новоутворень [30, 34]. Підтвердженням важливості медичного та медико-соціального значення проблем, пов'язаних з ПВГІ, є присудження 2008 року Нобелівської премії в галузі медицини і фізіології німецькому спеціалістові Гаральду цур Гаузену за відкриття провідного значення ВПЛ у виникненні раку шийки матки.

Біологія ВПЛ та патогенез ПВГІ лишаються недостатньо вивченими. Вважається, що для активації ВПЛ має існувати система зв'язків, побудованих на взаємодії факторів зовнішнього середовища та хазяїна. Важливу роль відіграють клітинні, імунні та гормональні особливості організму, а також інші супутні етіологічні агенти і чинники [31].

Доведено, що система інтерферону (ІФН) забезпечує неспецифічний противірусний захист організму [3]. Аналіз результатів численних досліджень останніх десятиліть свідчить, що

ПВГІ розвивається на тлі змін у системі ІФН. Зокрема, у хворих з ПВГІ встановлено суттєве зниження продукції ІФН [36]. Водночас до сьогодні лишається неповністю з'ясованим механізм безпосереднього впливу ІФН на ВПЛ. Окремі дослідники висловлювали думку, що ІФН чинить антипроліферативний ефект на трансформовані клітини хазяїна [35]. У крові пацієнтів, інфікованих ВПЛ, виявлено активацію експресії генів ІФН ВПЛ, що сприяло підвищенню рівня ІФН [28]. Найбільшу активацію системи ІФН викликали типи ВПЛ високого онкогенного ризику.

У клінічній практиці загальноприйнятим є поділ форм ПВГІ на клінічну, субклінічну та латентну [12]. Клінічна форма ПВГІ характеризується утворенням генітальних кондилом, а субклінічна виявляється за результатами цитологічних та кольпоскопічних досліджень або на підставі характерної гістологічної картини. Виявлення ДНК ВПЛ за відсутності клінічних і морфологічних ознак інфекції свідчить про латентну форму ПВГІ [29].

Локальні методи лікування ПВГІ спрямовано на видалення різних типів гострокінцевих кондилом та атипично зміненого епітелію. З цієї метою залежно від локалізації, морфології, поширеності використовуються різні види хімічних коагулянтів і цитостатиків, а також фізіохірургічні методи: крио-, електро-, лазеротерапія та хірургічне видалення. Частота рецидивування після лікування місцевими методами становить 30–70 % [1, 2, 9, 10, 15, 17, 30].

В останнє десятиліття опубліковано значну кількість наукових робіт, присвячених використанню неспецифічного фактора захисту — ІФН для лікування ПВГІ [4, 8, 13–15, 22, 26]. При кондиломах інтерферони застосовують у вигляді аплікацій, свічок або внутрішньокондиломно [4].

Також активізувалися наукові дослідження, спрямовані на розроблення вакцин проти ВПЛ [25, 35]. На сьогодні запропоновано вакцину проти ВПЛ, створену на основі неструктурних білків цього вірусу. Нейтралізація їх антигенами, які продукуються Т- і В-клітинами імунної системи організму, в разі введення антигену сприяє пригніченню реплікації ВПЛ. Водночас виявлено низьку імуногенність цієї вакцини [25, 30, 35].

На фармацевтичному ринку України з'явився новий противірусний препарат — імквімод, який підвищує неспецифічну резистентність організму до різних інфекцій, сприяє індукції інтерферону та гальмуванню реплікації вірусів у інфікованих клітинах.

Дані літератури свідчать, що в патогенезі ПВГІ не визначено механізмів тривалого реци-

дивуючого перебігу цієї інфекції, а також основних чинників, які сприяють формуванню імунодефіцитних станів в організмі людей, інфікованих ВПЛ. Неповністю з'ясовано вплив перебігу ПВГІ на систему інтерферону, клітинного і гуморального імунітету, недостатньо вивчено особливості форм перебігу ПВГІ залежно від інфікування типами ВПЛ різного онкогенного ступеня ризику.

Поглиблене дослідження поширеності та спектра клінічних виявів ПВГІ, а також патогенетичних механізмів тривалої персистенції ВПЛ в організмі сприятиме розробленню удосконалених комбінованих підходів до лікування пацієнтів з цією інфекцією. Крім того, подальшого удосконалення потребують профілактичні заходи, спрямовані на запобігання клінічним рецидивам та поширенню ПВГІ, а також зменшення кількості випадків злоякісних неоплазій генітальної локалізації, асоційованих з ВПЛ.

Мета роботи — підвищення рівня ефективності лікування та профілактики генітальної папіломавірусної інфекції.

Матеріали та методи

Комплексне клініко-лабораторне та імунологічне обстеження проведено у 12 пацієнтів з підтвердженим діагнозом ППВІ. Критеріями включення хворих у дослідну групу слугували візуалізовані клінічні вияви, які свідчили про інфікованість ВПЛ; позитивний результат верифікації ДНК ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Заключний діагноз встановлено на підставі даних анамнезу, клінічних виявів та результатів комплексних лабораторних досліджень, зокрема і ПЛР.

Результати та обговорення

Комплексно обстежено і проліковано 12 пацієнтів віком від 18 до 40 років з підтвердженим діагнозом ПВГІ. За результатами візуального обстеження у пацієнтів, інфікованих ВПЛ, діагностовано клінічну форму перебігу ПВГІ (рис. 1, 3). Клінічна картина інфекції характеризувалася наявністю типових гострокінцевих кондилом з екзофітним ростом, що локалізувалися на шкірі та слизових оболонках зовнішніх статевих органів. У 3 пацієнтів з клінічною формою перебігу ПВГІ спостерігалися комбінації типових гострокінцевих кондилом з їх різновидами, зокрема кератотичними або папульозними бородавками.

Стан системи імунітету організму в обстежених хворих з різними формами ПВГІ оцінювався за низкою показників, зокрема ІФН-статусу; функціональної активності клітин фагоцитарної



Рис. 1. Хворий О., діагноз: ПВГІ (до лікування)



Рис. 2. Хворий О., діагноз: ПВГІ (після 4-тижневого курсу терапії)



Рис. 3. Хворий О., діагноз: ПВГІ (до лікування)



Рис. 4. Хворий О., діагноз: ПВГІ (після 4-тижневого курсу терапії)

системи; змін показників клітинного та гуморального імунітету.

У хворих з ПВГІ встановлено порушення показників клітинного та гуморального імунітету. Зокрема, в периферійній крові пацієнтів з клінічною формою ПВГІ знижувався рівень $CD3^+DR^+$ Т-лімфоцитів, а перерозподіл $CD4^+$ та $CD8^+$ -клітин призводив до зниження імунорегуляторного індексу. В сироватці крові хворих встановлено зниження рівня IgG та підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Доведено, що вагомим чинником тривалого перебігу та розвитку продуктивних клінічних виявів ПВГІ є супресія системи ІФН. При різних формах перебігу ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН- α та ІФН- γ клітинами периферійної крові та зниження вмісту сироваткового ІФН. Пригнічення інтерферогенезу супроводжувалося порушенням показників клітинних факторів імунітету, зокрема зменшенням рівня $CD4^+$, $CD3^+DR^+$ Т-лімфоцитів, НК-клітин.

Встановлено, що ПВГІ супроводжується порушенням низки факторів неспецифічної резистентності організму хворих. Зокрема, реєструвалося підвищення кисневозалежної бактерицидності нейтрофілів і поглинальної активності моноцитів та пригнічення функціонального резерву системи фагоцитозу. Встановлено також, що внаслідок активації фагоцитів зростала продукція лейкоцитарного фактора некрозу пухлин (ФНП) та тлі зниження функціонального резерву клітин — продуцентів цього цитокіну.

Більшість заходів лікування ПВГІ спрямовані на видалення хімічними або фізичними методами уражень шкіри та слизових оболонок, спричинених ВПЛ.

На сучасному етапі важливим у терапії ПВГІ є застосування нових лікарських препаратів потужної противірусної дії. Одним з таких препаратів є «Кераворт» виробництва «Гленмарк Джернерікс Лтд» (Індія). В Україні зареєстровано саше (250 мг крему), що містить іміквімоду 12,5 мг.

Усім обстеженим з клінічною формою ПВГІ було рекомендовано лікування згідно зі схемою лікування.

На гострокінцеві конділоми проводили місцеві прицільні аплікації препарату іміквімод («Кераворт»), що є модифікатором імунної відповіді. Іміквімод не виявляє прямої противірусної активності, його дія зумовлена індукцією синтезу ІФН- α та інших цитокінів. Аплікації проводили 3 рази на тиждень перед сном і залишали на шкірі 6–10 год протягом 8 тиж. Під час лікування пацієнти спостерігали набряк у перші 2–3 год після нанесення крему. Спочатку зникали поодинокі (невеликого розміру) гострокінцеві конділоми,

більш поширений процес потребував тривалішого курсу терапії. Інші небажані явища не реєструвалися. Крім цього, з урахуванням можливості реінфікування ВПЛ перед лікуванням пацієнтам рекомендувалося тимчасово припинити статеве життя, а також залучити до обстеження на інфікованість ВПЛ своїх постійних статевих партнерів.

У 9 з 12 обстежених досягнуто повного регресу гострокінцевих кондилом, а в інших 3 пацієнтів реєструвався суттєвий регрес кондилом (рис. 2, 4).

Аналіз результатів проведених імунологічних досліджень свідчить, що досягнення клінічного вилікування у пацієнтів з ПВГІ в результаті проведення протівірусної терапії супроводжується нормалізацією показників імунореактивності організму. Зокрема, після завершення курсу терапії препаратом іміквімод у пацієнтів зростала γ -інтерфероногенна активність лейкоцитів та реєструвалася тенденція до підвищення продукції ІФН.

Також хворим рекомендувалося використання препарату з профілактичною метою.

Висновки

Вагомим чинником тривалого перебігу та розвитку продуктивних клінічних виявів ПВГІ є супресія системи ІФН — у хворих з різними формами ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН- α та ІФН- γ . У пацієнтів виявлено порушення показників клітинного та гуморального імунітету — зменшення рівня $CD4^+$ -лімфоцитів, що супроводжується порушенням імунорегуляторного індексу, $CD16^+$ -лімфоцитів, активованих $CD3^+DR^+$ Т-лімфоцитів. Встановлено, що найбільш раціональним з метою досягнення етіологічного та клінічного вилікування хворих з різними формами ПВГІ є проведення протівірусної та імунокоригувальної терапії.

На сьогодні пацієнт може ефективно використовувати навіть самостійно в домашніх умовах сучасний місцевий засіб «Кераворт», що є модифікатором імунної відповіді. Іміквімод індукуює синтез ІФН- α та інших цитокінів. Це дає змогу значно поліпшити якість життя пацієнтів.

Список літератури

- Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2008.— 400 с.
- Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция.— М.: Медицинская книга, 2006.— 80 с.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2003.— С. 113—127.
- Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2001.— № 1.— С. 51—55.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— СПб: Ольга, 2000.— 571 с.
- Кузюкова Т.В., Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. и др. Иммуноотропная терапия рецидивирующего генитального герпеса // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 4—6.
- Ключарева С.В., Ялина Л.В., Данилов С.И., Кятквичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2007.— № 4.— С. 66—70.
- Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ...д. мед. н.— К., 2001.— 24 с.
- Мавров И.И. Половые болезни.— Харьков: Факт, 2002.— 788 с.
- Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей.— М.: Издательский дом «Русский врач», 2004.— 35 с.
- Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции.— 2008.— № 1.— С. 18—21.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004.— 141 с.
- Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзуллин Л.З., Сухих Г.Т. Препараты интерферона и интерферогены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией // Заболевания, передаваемые половым путем.— 1998.— № 5.— С. 27—30.
- Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитикова А.Е., Костава М.И. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 6.— С. 48—51.
- Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика).— Беларусь: Витебский гос. мед. университет.— 2008.— 84 с.
- Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 22—25.
- Auborn K.J. Treatment of HPV-infection // Clin. in Lab. Med.— 2000.— Vol. 20, N 2.— P. 407—421.
- Baer H., Allen S., Braun L. Knowledge of human papillomavirus infections among young adult men and woman: Implications for health education and research // J. Community health.— 2000.— Vol. 25, N 1.— P. 67—78.
- Bernard Y.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses // J. Clin. Virol.— 2005.— Vol. 2.— P. 1—6.
- Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 191 (2).— P. 182—192.
- Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E. et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 68, N 3.— P. 417—423.
- Dinsmore W., Jordan J., Omahony C. et al. Recombinate human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata // Int. J. Std.— 1997.— Vol. 8, N 10.— P. 622—628.
- Fauquet C.M., Maoy M.A., Maniloff J. et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses/ 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses // Academic Press.— 2005.— 1259 p.

24. Fox P.A. Human papillomavirus:burden of illness and treatment cost consideration // Am. J. Clin. Dermatol.— 2005.— Vol. 6 (6).— P. 365—381.
25. Galloway D.A. Papillomavirus vaccines in clinical trials // Lancet Infect. Dis.— 2004.— Vol. 3, N 8.— P. 469—475.
26. Gross G., Rogozinski T., Schofer H. et al. Recombinant interferon-beta gel as adjuvant in the treatment of recurrent genital warts results of a placebo-controlled double-blind-study in 120 patient // Dermatologia.— 1998.— Vol. 196, N 3.— P. 330—334.
27. Horner M. Interferon in anogenital infections with human papillomavirus // Wien. Med. Wochenschr.— 1993.— Vol. 143, N 16—17.— P. 464—468.
28. Kjaer S.K., Engholm G., Dahl C. Case-control study of risk factors for cervical squamous-cell neoplasia in Denmark. Role of oral contraceptive use // Cancer. Causes. Control.— 1993.— Vol. 4, N 6.— P. 513—519.
29. Lacey C.J., Gross G., Barrasso R. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of ano-genital warts // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76, N 3.— P. 162—168.
30. Lehtinen M., Diller J. Preventive human papillomavirus vaccination // Sex. Transm. Infect.— 2002.— Vol. 78, N 1.— P. 4—6.
31. Pollamem R. Human papillomavirus infection of the famile lower genital tract and its pathobiologic correlates // Acta Univ. Quluen.— 1996.— N 376.— P. 1—67.
32. Rentala M. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol.— 2005.— Vol. 43.— P. 376—381.
33. Sanjose S., Diaz M., Castellsague X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis // Lancet Infect Dis.— 2007.— Vol. 7.— P. 453—459.
34. Sherman M.E., Schiffman M., Cox J.T. Effects of age and human flapilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical SquStAous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) // J. Natl. Cancer. Inst.— 2002.— Vol. 94, N 2.— P. 102—107.
35. Steller M.A., Schiller J.T. Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.— 1996.— Vol. 21.— P. 145—148.
36. Varsani A., Williamson A., de Villiers D. et al. Chgimeric human papillomavirus type 16 neutrolizing epitope for the L2 minor capsid protein of HPV-6 and HPV-166 // J. Virol.— 2003.— Vol. 77, N 15.— P. 8386—8393.

Р.Л. Степаненко

Национальний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ

Клинический опыт использования препарата «Кераворт» в лечении папилломавирусной генитальной инфекции

Важным фактором, отягощающим течение папилломавирусной генитальной инфекции (ПВГИ), является супресия системы интерферона организма больных. Предложен современный, патогенетически обоснованный метод лечения больных с ПВГИ препаратом «Кераворт». На примере клинических случаев доказана его эффективность.

Ключевые слова: папилломавирусная генитальная инфекция, течение, клинические проявления, диагностика, лечение.

R.L. Stepanenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical experience of using «Keravort» for treatment of genital infection with human papillomavirus

An important factor that aggravates the course of human papillomavirus genital infection (PVGI) is the suppression of interferon system in hospitalized patients. We propose a modern, pathogenetically sound method of treating PVGI patients with drug «Keravort». Its effectiveness has been proved as exemplified by clinical cases.

Key words: papillomavirus genital infection, course, clinical manifestations, diagnosis, treatment. □

Дані про автора:

Степаненко Роман Леонідович, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13. E-mail: rstepanenko_md@mail.ru

Л.А. Болотная, Е.И. Сариян

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Препараты метаболической терапии в лечении акне

Представлены сведения о причинах и основных механизмах развития акне, принципах и средствах системной и наружной терапии. Уделено внимание роли метаболических нарушений в патогенезе акне и их коррекции средствами адьювантной терапии (витамины, аминокислоты). Обсуждается возможность применения препарата «Кардонат» для лечения акне.

Ключевые слова

Акне, патогенез, лечение, «Кардонат».

Акне (угревая болезнь) является одной из наиболее актуальных проблем современной дерматологии. Акне — генетически обусловленное длительно протекающее полиморфное многофакторное заболевание кожи, сальных желез и волосяных фолликулов, возникающее преимущественно в пубертатном возрасте. Не вызывает сомнений факт существенного влияния акне на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов, учитывая локализацию дерматоза на лице [1, 12, 20]. Широкое распространение заболевания, клиническое разнообразие, сопутствующая патология, социальная дезадаптация больных, торпидность к существующим методам лечения — эти аспекты привлекают внимание не только дерматологов, но и врачей других специальностей. Результаты многочисленных исследований механизма развития акне указывают на то, что высыпания на коже являются следствием изменения состояния всего организма, подчеркивают хроническое рецидивирующее течение дерматоза, сложность его патогенеза и необходимость комплексного подхода к терапии [3, 4].

Акне — одно из наиболее частых заболеваний придатков кожи, поражающее от 50 до 80 % лиц пубертатного и активного репродуктивного возраста. Пик заболеваемости приходится на 12–16 лет, у подавляющего большинства пациентов к 20–25 годам высыпания самостоятельно регрессируют, у 5–10 % больных угревые высыпания могут наблюдаться и в более позднем возрасте [6, 10].

В последние годы стали чаще встречаться проявления акне у женщин 25 лет и старше, окончательно регрессирующие лишь с началом климактерического периода, получившие название поздние акне. По данным современных исследований, доля пациенток с акне в возрасте 25–40 лет составляет 40–54 %. К особенностям течения акне у взрослых относят: существенное преобладание женщин, наличие сопутствующей патологии, в большинстве случаев эндокринного характера; клинико-анатомические особенности акне (локализация высыпания в области нижней трети лица, линии подбородка и шеи, как правило, преобладание воспалительных папул и пустул); высокую частоту обострений сезонных и после инсоляции; негативное влияние на качество жизни женщин, более выраженное по сравнению с мужчинами; значительную частоту экзогенных форм, а также эксфолиированных акне. Поздние акне нередко сочетаются с рядом других изменений кожи и волос, описанных как MARSH-синдром (мелазма, акне, розацеа, себорея, гирсутизм) [7, 12, 17].

Генетическая детерминированность при акне определяет изменения в гормональном статусе, которые проявляются гиперандрогенией различного генеза. Факторами, провоцирующими акне, часто называют стресс, ультрафиолетовое облучение, диеты, курение, некоторые лекарственные и косметические препараты.

Актуальным остается изучение механизмов развития и течения угревой болезни, несмотря

на уже проведенні дослідження і успіхи в цій області. Ведуча роль належить наслідково обумовленому підвищенню андрогенів в формі абсолютного збільшення їх рівня (гіперандрогенія) або підвищеної чутливості андрогенових рецепторів клітин сально-волоссяних структур шкіри, що призводить до гіпертрофії сальних залоз і підвищеної продукції кожного сала [1, 9, 15]. Причиною абсолютної ГА є ендокринні порушення яєчників і надпочечників функціонального або опухольового генезу. Високий рівень андрогенів в крові може мати фізіологічний характер, наприклад в передменструальний період у жінок. Важливе значення надається тестостерону, особливо дигідротестостерону — основному гормону, приймаючому участь в гіперсекреції сальної залози. Відзначається також посилення активності функціонуючого в шкірі ферменту 5 α -редуктази, перетворюючого вільний тестостерон в дигідротестостерон. Відносна гіперандрогенія внаслідок генезу можлива і в результаті недостатності ферментів, каталізуючих перехід тестостерону в естрадіол. Основна частина циркулюючого в крові тестостерону (97—99 %) знаходиться в зв'язаному стані з глобуліном, зв'язуючим статеві стероїди, рівень якого зменшується при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи, щитовидної залози і призводить до збільшення вільного тестостерону в крові.

Під дією гормонального фактора збільшується об'єм кожного сала і зменшується концентрація незамінної ненасиченої лінолевої кислоти. Преобладання процесів проліферації і дискератоза над десквамацією епітелію в кінцевому рахунку призводить до розвитку фолікулярного гіперкератозу і закриттю протока сально-волоссяного фолікула, що клінічно проявляється відкритими і закритими комедонами [1, 9]. Закупорка устя волоссяного фолікула і накопичення кожного сала всередині нього створюють передумови для розмноження факультативних анаеробів *Propionibacterium acnes*. Антигени мікроорганізмів приваблюють до сально-волоссяного фолікула з периферическої крові мононуклеарні фагоцити і нейтрофіли, які продуцують інтерлейкіни 1 α і 1 β , фактор некрозу опухолі альфа, стимулюють систему комплементу [20].

При прогресуванні захворювання або механічному видаленні комедонів можливе розрив фолікула з виходом вмісту в шкіру, розвитком запалення і формуванням папул, пустул і вузлів. Крім того, *P. acnes* синтезують

ліпази, які змінюють склад кожного сала. У пацієнтів з акне спостерігається підвищений рівень жирних кислот. Вони мають подразнюючу дію і запускають каскад запальних реакцій, ймовірно, пов'язаний з наявністю на поверхні кератиноцитів toll-подібних рецепторів, чутливих до *P. acnes*. Виявлено, що *P. acnes* можуть активувати систему інсуліноподібного фактора росту 1 і його рецептора I типу в епідермісі, тим самим сприяти проліферації кератиноцитів [18].

Незважаючи на сучасні численні дослідження в області вивчення патогенезу і патофізіології акне, свідчать про багаточисленність факторів ризику, значення яких або інших факторів залишається не вивченим остаточно. Ця патологія має мультифакторіальний патогенез, крім того, частіше акне є першим і єдиним маркером системної патології, в частині захворювань репродуктивної системи. Так, основними ендокринними факторами ризику пізнього акне у жінок є гіперандрогенія, патологія щитовидної залози, запальні захворювання органів малого тазу, патології травного каналу [6, 15]. При акне відзначається дисбаланс клітинного і гуморального ланки імунітету і неспецифічних факторів резистентності, що, зовнішньо, пов'язано з тривалим антигенним подразненням резистентної мікрофлори і виснаженням резервних можливостей організму [8].

На сьогоднішній день особливу увагу при вивченні патогенезу хронічних дерматозів приділяють маркерам метаболічного синдрому, які, на думку ряду авторів, впливають на перебіг акне [10]. Припускається, що розвиток патологічних процесів не обмежується ураженням шкіри, а призводить до порушень функцій інших органів і систем організму, а також метаболічними змінами. Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає гіперандрогенію як один з компонентів метаболічного синдрому. Під гіперандрогенією розуміють комплекс порушень специфічних і метаболічних ефектів андрогенів в жіночому організмі, клінічно проявляються себореєю, акне, гирсутизмом і андрогенетическою алопецією. Визначена висока частота гіперандрогенії з проявами MARSH-синдрому серед хворих на пізній акне, підтверджена величиною гирсутного числа Ферримана—Голлвея, зменшеним рівнем прогестерону, підвищеним рівнем лютеїнізуючого гормону, персистируючим характером перебігу захворювання [14].

В настоящее время общепризнана ведущая роль инсулинорезистентности в развитии как метаболического синдрома, так и синдрома гиперандрогении. Усиление тканевого действия андрогенов за счет увеличения содержания их свободных форм в циркулирующей крови происходит при участии инсулина, влияющего на продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, обуславливая гиперандрогенные состояния, одним из симптомов которых является формирование акне [7]. При обследовании женщин 18–43 лет с акне установлено, что индекс инсулинорезистентности НОМА-IR превышал значения у здоровых женщин более чем в 2 раза за счет повышения уровня базального инсулина, при этом у пациенток выявлена дислипидемия (повышение уровня общего холестерина, холестерина низкой плотности, триглицеридов) [10].

В последние годы установлены важные функции пищеварительной системы, такие как иммуно- и эндокринорегуляторные, обменные, показано ее участие в поддержании ионного гомеостаза организма хозяина, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, синтезе витаминов и защитных факторов. Акне у больных чаще сопровождалось дисфункцией желчевыводящих путей и хроническим гастритом (44–65 %), реже — диффузным токсическим зобом (25 %), хроническим пиелонефритом (9,3 %) с усиленной активацией свободнорадикального окисления на фоне угнетения антиоксидантной защиты, что проявляется повышением уровня малонового диальдегида и снижением активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [4, 11]. Установлена высокая частота сочетания акне с *H. pylori*-ассоциированной патологией пищеварительного канала [9].

В последние годы доказана роль дисбиоза кишечника в развитии акне. Изучение микрофлоры кожи показало увеличение выделения условно-патогенных микроорганизмов и преобладание коагулазонегативных стафилококков, характеризующихся высокой степенью резистентности к ряду наиболее часто используемых в дерматологической практике антибиотиков, наличием факторов патогенности, что свидетельствует об их потенциальном участии в поддержании воспалительного процесса [3, 14]. При акне регистрируются выраженный дисбаланс микробной экологии толстой кишки, проявляющийся у 97 % больных, высокая частота гемолитических кишечных палочек, повышенное содержание условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, *Candida* и уменьшение количества лактобактерий и бифидобактерий.

По мнению С.А. Ключаревой и соавт. нарушения микроциркуляции являются одним из важных звеньев патогенеза дерматоза [8]. При акне первоначальная гиперемическая реакция кожи постепенно сопровождается застоем крови в венулах, спазмом приносящих сосудов с последующим развитием микроангиопатий и стаза крови. На ранних этапах заболевания развиваются компенсаторно-приспособительные процессы в виде раскрытия действующих сетей микроциркуляции, формирования межсосудистых анастомозов, увеличения количества и расширения лимфатических терминалей, что обеспечивает адекватную васкуляризацию, газообмен в тканях и метаболизм. При длительном течении болезни наблюдаются значительная редукция капиллярной сети, перестройка посткапилляров и венул, их дистония, играющие существенную роль в развитии гемодинамических и метаболических нарушений.

Учитывая мультифакторный патогенез акне, следует проводить полное клиническое, инструментальное, лабораторное обследование больных с целью определения возможных факторов с учетом сопутствующих заболеваний и назначения патогенетически обоснованной терапии.

Сегодня существует большое разнообразие лекарственных препаратов для лечения акне, которые отвечают современным требованиям и воздействуют на патогенез заболевания. Выбор методов лечения основывается на адекватной клинической оценке степени тяжести заболевания, характера высыпаний, типа кожи, наличия сопутствующей патологии, возраста пациентки [1, 20].

Системная терапия назначается для лечения больных со среднетяжелой или тяжелой формой акне, особенно в случае образования рубцов, а также при выраженной депрессии, дисморφοфобии на фоне легкого течения, при отсутствии эффекта наружной терапии по истечении 3 мес лечения. Системное лечение акне обязательно сочетается с наружной терапией и включает системные ретиноиды (изотретиноин), антиандрогенную (гормональная) терапию (ципротерона ацетат, «Жанин», спиронолактон), системные антибиотики (тетрациклины, эритромицин).

Использование ряда эффективных медикаментозных средств нередко сдерживается из-за их негативного системного воздействия на организм и побочных эффектов (тератогенное действие, депрессия, нарушения обмена липидов), распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, дисбиотических изменений в кишечнике в случаях длительного приема антибиотиков, возникновения рецидивов [1, 20]. Одним из методов, влияющих на пусковой этио-

логический фактор развития акне, является гормональная антиандрогенная терапия. Прием гормональных комбинированных оральных контрацептивов в комплексной терапии приводит к хорошим стойким результатам, но их использование ограничено в связи с повышением склонности к тромбообразованию и развитию гиперпролиферативных процессов. По результатам современных исследований установлено, что коррекция метаболических нарушений метформином (противодиабетическое средство из группы бигуанидов) приводит не только к снижению уровня инсулина, величины НОМА-IR, но и гиперандрогении, а также устранению дислипидемии у женщин, что, безусловно, важно для больных акне [10].

При акне легкой степени назначают современные наружные средства — топические ретиноиды, бензоила пероксид, азелаиновую кислоту и наружные антибактериальные средства.

С позиций доказательной медицины возможно использование адьювантных средств для купирования побочных эффектов базисных системных и наружных препаратов и повышения эффективности анти-акне терапии. Одним из принципов, способных обеспечить успех лечения акне, является нормализация метаболических процессов, способных влиять на морфофункциональное состояние кожи и ее придатков.

На современном этапе развития фармакологии разработан и испытан целый арсенал фармакологических средств, обладающих широким спектром метаболического действия, способствующих синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления. Современные подходы к метаболической терапии базируются на усилении естественных адаптационных процессов организма, поскольку все метаболические препараты в той или иной мере являются природными субстратами организма, отличаются высокой лечебной эффективностью и безопасностью, незначительной токсичностью, позитивным взаимодействием с другими медикаментами.

Витамины и коферментные препараты — важнейшая группа средств метаболического действия, представляющая собой низкомолекулярные активные органические соединения. Не являясь пластическим материалом или энергетическим субстратом, витамины играют ключевую роль в регуляции многих жизненно важных биохимических процессов. Витамины являются биологическими катализаторами, вступающими в тесное взаимодействие с ферментами и гормонами, оказывают влияние на обмен веществ (угле-

водный, белковый, жировой и минеральный), участвуют в поддержании клеточной структуры и создают устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [5]. Биокаталитической активностью, как правило, обладают не сами витамины, а продукты их биотрансформации — коферменты, которые, соединяясь со специфическими белками, образуют ферменты-катализаторы биохимических реакций, лежащих в основе физиологических функций организма. Изучение фармакологической активности коферментов показало, что эти вещества, с одной стороны, обладают низкой токсичностью, с другой, — весьма широким спектром воздействия на организм. К коферментным препаратам витаминной природы относятся кокарбоксилаза (коферментная форма витамина В₁), рибофлавин — моноклеид и флавианат (коферментные формы витамина В₂), пиридоксальфосфат (коферментная форма витамина В₆), кобамамид (коферментная форма витамина В₁₂) и др.

Включение в традиционный лечебный комплекс пантотеновой кислоты, фолиевой кислоты, рибофлавина, биотина — кофакторов ферментов, участвующих в метаболических реакциях углеводного и жирового обмена, по мнению ряда исследователей, приводит к улучшению клинической картины и коррекции выявленных изменений в различных стероидных соединениях у половины больных акне [3].

Одним из метаболических препаратов является комбинированный препарат «Кардонат» (совместное украинско-испанское предприятие «Сперко Украина»), действие которого обусловлено синергическими эффектами входящих в его состав компонентов (1 капсула содержит лизина гидрохлорида 50 мг, карнитина хлорида 100 мг, пиридоксальфосфата 50 мг, кокарбоксилазы хлорида 50 мг, кобамамида 1 мг). L-карнитин является главным кофактором и регулятором метаболизма жирных кислот в сердце, печени и скелетных мышцах, единым переносчиком длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где происходит их β-окисление до ацетил-КоА, который является субстратом для образования АТФ в цикле Кребса. Способствует выделению из цитоплазмы метаболитов и токсических веществ, улучшает метаболические процессы. В условиях нормального кислородного обеспечения переводит метаболизм клеток на окисление жирных кислот как наиболее энергоемкого субстрата; в условиях гипоксии L-карнитин выводит токсические метаболиты жирных кислот из митохондрий, переводя метаболизм клетки на окисление глюкозы, оказывает антигипоксическое действие. Повы-

шает работоспособность, уменьшает выраженность симптомов физического и психического перенапряжения, оказывает нейро-, гепато- и кардиопротекторное действие, стимулирует клеточный иммунитет.

L-карнитин был предложен для лечения многих состояний как антиоксидант в связи с его способностью нейтрализовать свободные радикалы и уменьшать или предотвращать повреждение клеток при оксидативном стрессе (стенокардия, болезнь Альцгеймера, гипертиреоз, хронические болезни почек) [16]. Публикации о применении L-карнитина в лечении акне основаны на способности препарата переносить остатки жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий, тем самым предотвращать окклюзию и уменьшать секрецию сальных желез. Показано, что одновременный прием карнитина и изотретиноина 50 больными с нодуло-кистозными акне устраняет миалгию, слабость, повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови [19].

Лизин — незаменимая аминокислота, принимает участие во всех процессах ассимиляции и роста, стимулирует митоз клеток, оказывает прямое противовирусное действие на вирусы простого герпеса. Участие лизина в синтезе коллагена способствует регенерации кожи и профилактике постакне — косметических дефектов кожи (неравномерная текстура, рубцы, поствоспалительные пятна).

Коэнзим витамина В₁₂ (кобамамид) нормализует обмен углеводов, белков и липидов, нарушенные функции печени и нервной системы, участвует в синтезе лабильных метильных групп, в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, креатина, способствует модуляции образования азота оксида. Коэнзим витамина В₁ (кокарбоксилаза) оказывает регулирующее влияние на обменные процессы в организме. Особенно важную роль играет в углеводном и жировом обмене, прежде всего в окислительном декарбоксилировании кетоислот, а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пирувиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, проявляет кардиопротекторное действие. Коэнзим витамина В₆ (пиридок-

саль-5-фосфат) является коферментом большого количества ферментов, действующих на неокислительный обмен аминокислот (процессы декарбоксилирования, переаминирования и др.), снижает активность себосекреции и уровень липидов крови, принимает участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Имеет большое значение для обмена гистамина в качестве коэнзима гистаминазы, увеличивает количество гликогена в печени, улучшает ее детоксицирующие свойства. Прием витамина В₆ в дозе 50 мг в сутки женщинами с предменструальными акне предотвращает обострение дерматоза [21].

В литературе имеются сообщения о применении «Кардоната» в дерматологической практике. Использование этого препарата при псориазе, при хронической красной волчанке и ограниченной склеродермии в сочетании с глутоксином позволило существенно повысить эффективность базисной терапии, сократить сроки лечения и нормализовать показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, физико-химические показатели крови [2, 13]. Препарат оказывает гипохолестеринемическое действие, нормализует процессы митоза клеток, клеточный иммунитет, улучшает детоксикационную функцию печени, регулирует функциональную активность ферментных систем, действующих на окислительный обмен в организме.

Для терапии различных хронических воспалительных заболеваний кожи следует применять препараты, корригирующие энергетический, пластический обмен, оказывающие гепатопротекторное действие, защищающие клеточные структуры от свободнорадикального окисления и т. д. В этом отношении ценным является «Кардонат», содержащий комплекс аминокислот, коферментных форм витаминов группы В и обладающий широким спектром метаболического действия. Такие свойства препарата, как нормализация обменных процессов, липолитическое действие, способствующее уменьшению секреции и обтурации протока сальной железы, улучшение регенерации кожи позволяют использовать его не только в комплексной терапии, но и для профилактики обострений акне.

Список литературы

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики та лікування акне (проект клінічних настанов).— К., 2013.— 111 с.
2. Болотная Л.А. Опыт применения препарата Кардонат в лечении больных хроническими дерматозами // Ліки України.— 2009.— № 9 (135).— С. 79–82.
3. Васильева Е.С. Оптимизация системы комплексного при-

- менения физиотерапевтических технологий, иммуномодуляторов и пробиотиков в лечении и профилактике акне (acne vulgaris): Автореф. дис. ...д. мед. н.: 14.03.11— восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология.— М., 2010.— 45 с.
4. Головач Н.А. Биохимические и иммунологические показатели при оценке эффективности перги, прополиса и кудесана в комплексном лечении больных вульгарными

- угрями: Автореф. дис. ...к. мед. н.: 03.00.04— биохимия.— Рязань, 2009.— 21 с.
5. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины и микроэлементы: справочник.— Минск: Книжный дом, 2002.— 544 с.
 6. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулина А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2005.— № 2.— С. 25—29.
 7. Доброхотова Ю.Э., Джобавва Э.М., Рагимова З.Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 112 с.
 8. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Слива Е.И. Применение препаратов, содержащих АСД, в терапии акне // Клин. дерматол. и венерол.— 2012.— № 4.— С. 17—22.
 9. Новоселов А.В. Оптимизация терапии акне на фоне сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, обусловленной инфекцией *Helicobacter pylori* // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2014.— № 2.— С. 59—64.
 10. Перламутров Ю.Н., Гофман В.Э., Ольховская К.Б. Роль коррекции метаболических нарушений в комплексной терапии акне у женщин // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 4.— С. 40—45.
 11. Ракица Д.Р., Головач Н.А. Оценка свободнорадикальных процессов у больных акне // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.— 2008.— № 2.— С. 67—71.
 12. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы.— М.: ЮТКОМ, 2009.— 208 с.
 13. Солошенко Е.М., Жукова Н.В., Стулій О.М. Сучасні підходи до терапії хворих на розповсюджений псоріаз з урахуванням індикаторних показників метаболічних процесів // Дерматол. та венерол.— 2012.— № 3 (57).— С. 86—93.
 14. Таркина Т.В. Разработка комплексных методов лечения и формирование условий стойкой ремиссии у больных акне и розацеа: Автореф. дис. ...к. мед. н.: 14.00.11— кожные и венерические болезни.— Алматы, 2010.— 25 с.
 15. Шкода С.А. Факторы риска поздних акне у женщин: Автореф. дис. ...к. мед. н.: 14.01.10— кожные и венерические болезни.— М., 2012.— 18 с.
 16. Berni A., Meschini R., Filippi S., Palitti F. L-carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells // *Mutat. Res.*— 2008.— Vol. 650, N 2.— P. 165—174.
 17. Dumont-Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // *Presse Med.*— 2008.— Vol. 37, N 7.— P. 585—591.
 18. Isard O., Knol A.C., Aries M.F. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF 1R system in the epidermis and induces keratinocytes proliferation // *J. Invest. Dermatol.*— 2011.— Vol. 131, N 9.— P. 59—66.
 19. Georgala S., Schulpis K.H., Georgala C., Michas T. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy // *J. Eur. Acad. Dermatol.*— 1999.— Vol. 13, N 3.— P. 205—209.
 20. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // *JEADV.*— 2012.— Vol. 26 (suppl. 1).— P. 1—29.
 21. Snider B., Dietman D.F. Pyridoxine therapy for premenstrual acne flare // *Arch. Dermatol.*— 1974.— Vol. 110, N 8.— P. 130—131.

Л.А. Болотна, О.І. Саріан

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Препарати метаболічної терапії в лікуванні акне

Наведено відомості про причини та основні механізми розвитку акне, принципи та засоби системної і зовнішньої терапії. Приділено увагу ролі метаболічних порушень у патогенезі акне та їх корекції засобами ад'ювантної терапії (вітаміни, амінокислоти). Обговорюється можливість застосування препарату «Кардонат» для лікування акне.

Ключові слова: акне, патогенез, лікування, «Кардонат».

L.A. Bolotna, O.I. Sarian

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine

Preparations of metabolic therapy in treatment of acne

Information is presented about reasons and basic mechanisms of acne progression, principles and means of systemic and topical treatment. Attention is paid to the role of metabolic disorders in the pathogenesis of acne and their correction by means of adjuvant therapy (vitamins, amino acids). The possibility of using «Cardonat» preparation for treatment of acne is discussed.

Key words: acne, pathogenesis, treatment, «Cardonat».

□

Дані про автора:

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти 61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58. Тел. (057) 751-12-90. E-mail: bolotnaya1@rambler.ru

Н.Ю. Резніченко¹, О.В. Веретельник¹, А.М. Кравчук², О.О. Діденко², В.І. Драч²,
В.В. Дузенко², М.П. Красько¹

¹Запорізький державний медичний університет

²КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»
Запорізької обласної ради

Клінічні випадки *tinea capitis* в осіб постпубертатного віку

Наведено огляд літератури щодо етіологічних чинників, клінічних виявів і лікування *tinea capitis*. Представлено клінічні спостереження випадків мікозу волосистої частини голови в осіб постпубертатного віку. Показано ефективність перорального застосування тербінафіну (препарат «Фунготек») при тяжких атипичних формах мікозів.

Ключові слова

Tinea capitis, клінічні випадки, лікування, тербінафін.

Т*tinea capitis* (або мікоз волосистої частини голови) — це захворювання мікотичної етіології зі схильністю до ураження волосяних фолікулів і стрижнів волосся у зоні волосистої частини голови, брів і вій.

У вітчизняній літературі мікози волосистої частини голови традиційно поділяють на трихофітію, мікроспорію та фавус [1]. Водночас у більшості закордонних джерел розрізняють такі клініко-етіологічні форми *tinea capitis* [2, 7, 17]:

- 1) ектотрикс-інфекція (основними етіологічними чинниками є *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton equineum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*);
- 2) ендотрикс-інфекція (найчастіше спричинена *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*);
- 3) фавус (у більшості випадків зумовлений *Trichophyton schoenleinii*, спорадично — *Trichophyton violaceum* і *Microsporum gypseum*);
- 4) керіон (або інфільтративно-нагнійна дерматофітія, асоційована з інфікуванням *Trichophyton tonsurans* або грибами групи *Trichophyton ectothrix*) (рис. 1).

Epidermophyton floccosum і *Trichophyton concentricum* у край рідко уражують волосисту частину голови [8]. *Trichophyton rubrum*, хоча і не є типовою причиною *tinea capitis*, інколи може зумовлювати ураження всього шкірного покриву, зокрема і волосистої частини голови [5, 11].

У дитячій популяції до настання пубертатного віку *tinea capitis* зустрічається доволі часто. За даними Grace F. Као, 92,5 % дерматомікозів волосистої частини голови (як і мікозів іншої локалізації) припадає на вік до 10 років з піком захворюваності у 3–7 років (рис. 1–3) [17]. З настанням пубертатного віку відбувається заселення волосистої частини голови ліпофільними грибами роду *Malassezia*, які становлять собою нормальну мікрофлору шкіри, збільшується рівень фунгістатичних жирних кислот у секреті сальних залоз, що сприяє усуненню патогенних грибів.

Для осіб дорослого віку більше характерним є ураження шкіри стоп, нігтів, гладенької шкіри тулуба та кінцівок, обличчя (рис. 4). Однак у дорослих доволі рідко можна спостерігати мікози волосистої частини голови. За даними Grace F. Као, у постпубертатному віці частіше виявляється ендотрикс-інфекція, що пояснюється ураженням спорами стрижнів волосся у фазі як анагена, так і телогена [17]. Це призводить до хронізації мікотичної інфекції.

Масштабні дослідження основних етіологічних чинників *tinea capitis* в осіб, старших 18 років, провели Ornella Cervetti та співавт. у дерматологічній клініці Турина (Італія). Дослідники протягом 1997–2012 років обстежили 508 осіб, середній вік яких становив 56,5 року. В обстежених із встановленим діагнозом *tinea capitis* з уражених ділянок волосистої частини

голови у 53,8 % випадків мікробіологічно виділено *Microsporum canis*, у 23,1 % випадків — *Trichophyton mentagrophytes*, у 15,4 % — *Trichophyton rubrum*, у 7,7 % — *Trichophyton violaceum*. Науковці пропонували для лікування хворих на *tinea capitis* тербінафін у дозі 250 мг/добу протягом 8 тиж, що чинило виражений терапевтичний ефект. Проте у 3 пацієнтів з тривалим анамнезом мікотичного ураження залишилися вогнища рубцевої алопеції [5].

У різних країнах світу спостерігається переважання того чи іншого мікотичного патогену, спричиненого *tinea capitis*. Так, С. Seebacher та співавт. наводять дані дослідження, проведеного у Німеччині: 50 % мікозів волосистої частини голови були зумовлені *Microsporum canis*, 22 % — *Trichophyton verrucosum*, 14 % — *Trichophyton rubrum*, 4 % — *Trichophyton mentagrophytes*, 4 % — іншими дерматофітами [12].

Дослідження, проведені Amel Mebazaa та співавт. в Тунісі у 1990—2005 роках, показали переважання *Trichophyton violaceum* (60 % випадків) у мікробіологічних посівах з вогнищ мікозу волосистої частини голови у групі осіб середнього віку 34,5 року. Проте у 20 % хворих виділено *Microsporum canis*, у 12 % — *Trichophyton schoenleinii*, у 3,5 % — *Trichophyton verrucosum*. *Trichophyton mentagrophytes* і *Trichophyton rubrum* були нечастими збудниками *tinea capitis* (кожен висіювався лише в 1,77 % випадків) [9].

Отримані дані свідчать про атиповість етіологічних чинників мікозу в старших вікових групах і необхідність ретельного обстеження осіб постпубертатного віку за наявності у них будь-яких висипань на шкірі волосистої частини голови. Це підтверджують і результати наших власних спостережень (рис. 5, 6). Навіть незначне лущення шкіри може бути симптомом мікозу в осіб постпубертатного віку, особливо за наявності сприятливих чинників.

У дорослому віці спостерігається тенденція до більш частого виникнення *tinea capitis* у жінок порівняно з чоловіками [5]. Деякі автори пояснюють це зниженням рівня естрогенів у жінок в постменопаузальному періоді, що призводить до швидкої інволюції сальних залоз [6, 8, 9]. Проте більшість вчених пов'язують відносно часте виникнення мікозів волосистої частини голови в жінок їх тіснішим контактом з дітьми та постійним відвідуванням перукарні [9, 14, 15].

У старшому віці незалежно від статі сприятливим чинником виникнення мікозів будь-якої локалізації, зокрема і *tinea capitis*, є імунодефіцитний стан, зокрема зумовлений цукровим діабетом та використанням системних кортико-

стероїдів [5, 9, 10]. Підтвердженням цього є також клінічні випадки, які ми спостерігали у своїй практиці (рис. 6).

Клінічні вияви мікозів волосистої частини голови можуть значно варіювати від маленьких вогнищ почервоніння та лущення шкіри до формування великих інфільтратів із гнійним вмістом з подальшим утворенням рубцевої алопеції (див. рис. 1, 2, 5, 6). Поверхнева мікроспорія волосистої частини голови становить собою незапальну інфекцію з утворенням вогнищ округлої форми з чіткими межами, вкритих лусочками сіруватого кольору. Волосся у таких вогнищах обламується на рівні 5—8 мм над шкірою. Захворювання має тенденцію до швидкої дисемінації.

Поверхнева трихофітія волосистої частини голови зазвичай супроводжується запальною реакцією шкіри з утворенням великих вогнищ еритеми та лущення неправильної форми з нечіткими розмитими межами. У патологічних вогнищах помітне порідіння волосся, зумовлене не його випадінням, а обламуванням на рівні 2—3 мм над поверхнею шкіри. Волосся, яке обламується безпосередньо біля устя фолікула, має вигляд «чорних крапок», що є важливим симптомом трихофітії [2].

Керіон характеризується появою на волосистій частині голови напівкруглих пухлиноподібних утворень яскраво-червоного кольору, тістоподібних під час пальпації. Запальні інфільтрати складаються з численних фолікулярних пустул, частково вкритих кірками (див. рис. 1). Унаслідок натиснення на таке вогнище з розширених отворів фолікулів виділяються краплини гною (симптом «медових сот»). Волосся через гнійне запалення фолікулів легко епілюється. Хворі можуть скаржитися на слабкість, головний біль, субфебрильну температуру. Можуть збільшуватися регіональні лімфатичні вузли [12]. Керіон може прогресувати з дифузним поширенням інфекції та тяжким ступенем ефлувіума з подальшим формуванням вогнищ рубцевої алопеції.

Фавус за класичного перебігу виявляється утворенням скутул, випадінням волосся, формуванням рубцевої атрофії шкіри внаслідок запалення. Скутули міцно прикріплюються до шкіри, знімаються зі значними зусиллями окремими лусочками, залишають по собі запальну яскраво-рожеву ерозію. Волосся втрачає блиск, тьмяніє, стає сіро-білим. Від людини відчутний «мишачий» запах. Рідше зустрічаються сквамозна та імпетигінозна форми фавуса [2].

Клінічна картина різних видів *tinea capitis* має певні відмінності, однак це не дає можливості з упевненістю визначити патоген. Клінічні



Рис. 1. Пацієнтка Л., 3 роки. Діагноз: дерматофітія, зумовлена *Trichophyton mentagrophytes*

а — Керіон, у лобній зоні волосистої частини голови — болісний пухлиноподібний інфільтрат, на поверхні якого розташовані численні фолікулярні пустули та кірки жовто-коричневого кольору, в разі стиснення інфільтрату з'являються краплини гною; б — вогнище ураження на шкірі живота (пляма рожевого кольору з чіткими межами та фолікулярними пустулами і лущенням на поверхні). Хвора мешкає у сільській місцевості (клінічний випадок представлений лікарем О.О. Діденко).



Рис. 2. Діагноз: дерматофітія, зумовлена інфікуванням *Trichophyton verrucosum*

а — Пацієнт В., 5 років. У тім'яній зоні волосистої частини голови — болісний інфільтрат з наявністю численних фолікулярних пустул та кірок жовто-коричневого кольору; б — хвора А. (мати пацієнта В.), 33 роки. Вогнище ураження на шкірі передпліччя (плями червоного кольору з чіткими межами з наявністю на їх поверхні фолікулярних пустул). Хворі мешкають у сільській місцевості, мають постійний контакт з великою рогатою худобою (клінічний випадок представлений лікарем О.О. Діденко).

вияви мікозу волосистої частини голови залежать не лише від етіологічного чинника захворювання, а й від загального стану організму хворого, супутніх захворювань, взаємодії між організмом хазяїна (людини) та патогеном (грибом). Це свідчить про необхідність як обов'язкового мікробіологічного підтвердження діагнозу, так і ретельного обстеження пацієнтів постпубертатного віку на предмет наявності супутніх захворювань.

Під спостереженням перебували двоє дорослих хворих з атипичним перебігом *tinea capitis* (див. рис. 5, 6). Перший випадок цікавий незвичним етіологічним чинником — *Trichophyton rubrum*. Адже мікоз волосистої частини голови, спричинений збудником, є рідкісним явищем у світі.

Водночас у провідних дерматологічних виданнях з'являються описи таких клінічних випадків у осіб старшого віку. Так, у журналі «Mycoses» у 2005 році опубліковано статтю A. Ziemer, K. Kohl, G. Schröder [16], присвячену випадку *tinea capitis*, пов'язаного з *Trichophyton rubrum* у 63-річного чоловіка. Захворювання виникло на тлі повного здоров'я. У пацієнта не було інших (окрім волосистої частини голови) зон ураження мікотичною інфекцією та імунодефіцитних станів. Автори зазначають ефективність лікування цього різновиду *tinea capitis* системним і топічним тербінафіном. Аналогічний випадок мікозу волосистої частини голови, зумовленого *Trichophyton rubrum*, спостерігали у 2014 році Sheikh Manzoor Ahmad та співавт. у 70-річної жінки [13].



Рис. 3. Пацієнтка Л., 4 роки. Діагноз: дерматофітія, зумовлена інфікуванням *Microsporum canis*

Наявність на гладенькій шкірі численних рожевих плям круглої форми з чіткими межами з блідим центром та периферичним обідком, лущенням на поверхні. Під променями лампи Вуда — специфічне яскраве «фосфоричне» світіння зеленим кольором. В анамнезі — щоденний контакт з кошенятами, після чого і виникли висипання. Мати хворої самостійно застосовувала фукорцин для лікування (клінічний випадок представлений лікарем Н.Ю. Резніченко).

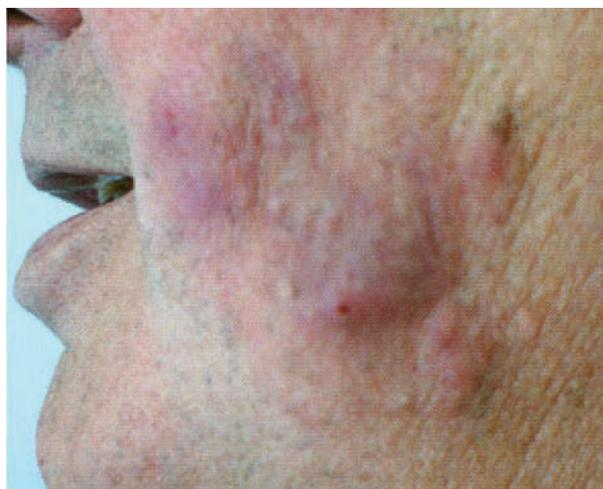


Рис. 4. Пацієнт С., 57 років. Діагноз: паразитарний сікоз, зумовлений інфікуванням *Trichophyton verrucosum*

Асиметричне ураження зони бороди з наявністю інфільтрату синюшно-червоного кольору та перифолікулярних пустул на його поверхні. Хворий мешкає у сільській місцевості, є робітником молочної ферми (клінічний випадок представлений лікарем В.В. Дузенко).



Рис. 5. Пацієнтка Л., 23 роки. Діагноз: мікоз волосистої частини голови, зумовлений *Trichophyton rubrum*

а, в — до лікування; б, г — після лікування із застосуванням препарату «Фунготек» (клінічний випадок представлений лікарем Н.Ю. Резніченко).



Рис. 6. Хвора Д., 22 роки. Діагноз: мікоз волосистої частини голови, зумовлений *Trichophyton mentagrophytes*, синдром Швахмана—Даймонда

а, б — до лікування мікозу; в, г — через 2 тиж лікування; д, е — через 4 міс лікування (клінічний випадок представлений лікарем Н.Ю. Резніченко).



Рис. 7. Хвора Д., 22 роки. Діагноз: мікоз волосистої частини голови, зумовлений *Trichophyton mentagrophytes*. Синдром Швахмана—Даймонда через 3 роки (клінічний випадок представлений лікарем Н.Ю. Резніченко).

Пацієнтку Л., віком 23 роки (див. рис. 5), включену в наше дослідження, було направлено до жіночого шкірного відділення Запорізького обласного шкірно-венерологічного клінічного диспансеру з попередніми діагнозами: псоріаз волосистої частини голови, трихофітія волосистої частини голови, мікроспорія волосистої частини голови. Під час госпіталізації до стаціонарного відділення пацієнтка скаржилася на почервоніння та лущення шкіри голови, посилене випадіння волосся з формуванням вогнищ облісіння. З анамнезу стало відомо, що вона захворіла 6 міс тому. Пацієнтка зверталася по медичну допомогу до сімейного лікаря за місцем проживання, який спочатку встановив діагноз себорейного дерматиту, а потім — псоріазу волосистої частини голови. З цього приводу хвора отримувала амбулаторне лікування антигістамінними препаратами, вітамінами групи В, гепатопротекторами і топічними кортикостероїдами. Ефекту від лікування не відчувала, а навпаки — спостерігала погіршення стану шкіри голови та прогресування алопеції. З сімейного анамнезу стало відомо, що родичі хворої не страждали на псоріаз та інші дерматози.

На волосистій частині голови пацієнтки виявлено еритему та суцільне рясне лущення біло-жовтого кольору. Лусочки були азбестоподібними, щільно прикріплювалися до шкіри. Спос-

терігалися вогнища стійкого випадіння волосся. Саме волосся було тонким, ламким, легко епілювалося при натягуванні. Змін з боку інших органів та систем організму не виявлено.

Під час огляду волосистої частини голови у променях лампи Вуда світіння не було. Культуральне дослідження матеріалу з уражених ділянок волосистої частини голови у трьох окремих зразках засвідчило ріст *Trichophyton rubrum*. Результати загальноклінічних аналізів були в межах норми.

Хворій встановлено остаточний діагноз мікозу волосистої частини голови, зумовленого *Trichophyton rubrum*.

Після встановлення такого рідкісного діагнозу постало питання вибору оптимальної терапії. Нашу увагу привернула можливість лікування пацієнтки пероральним тербінафіном насамперед з огляду на описану закордонними колегами ефективність лікування саме цим препаратом хворих з аналогічними діагнозами [16]. Крім того, тербінафін є аліламіном і має широкий спектр дії щодо інфекцій шкіри, волосся і нігтів, спричинених такими дерматофітами, як *Trichophyton* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum* (наприклад, *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і гриби роду *Candida* (наприклад, *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. У низьких концентраціях тербінафін чинить фунгіцидну дію щодо дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів.

Тербінафін специфічно пригнічує ранній етап біосинтезу стеринів у клітині гриба. Це призводить до дефіциту ергостерину і внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричинює загибель клітини гриба. Препарат діє шляхом інгібування ферменту скваленоксидази у клітинній мембрані гриба, що дуже важливо для практичної діяльності, оскільки цей фермент належить до системи цитохрому Р450, тому тербінафін не впливає на біотрансформацію гормонів, ліків [1]. У разі застосування внутрішньо тербінафін накопичується у шкірі, волоссі та нігтях у концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію. Отже, за своїми характеристиками тербінафін є ефективним антимікотичним засобом. Крім того, препарат зазвичай добре переносять хворі. Побічні реакції виникають у край рідко і, як правило, слабо виражені та швидко минають.

Ці переваги тербінафіну стали підставою для його призначення при мікозі волосистої частини голови, зумовленому *Trichophyton rubrum*.

Для лікування пацієнтки Л. обрано «Фунготек» як препарат тербінафіну з високою ефек-

тивністю, підтвердженою численними дослідженнями та багаторічним власним досвідом застосування. Препарат призначали в дозі 250 мг 1 раз на добу. Супутня терапія включала гепатопротекторні препарати, вітаміни (біотин, пантенол) і топічні засоби.

Значне поліпшення клінічної картини захворювання спостерігалось вже через 2 тиж застосування препарату «Фунготек» у вигляді зменшення еритеми, лущення шкіри, припинення посиленого ефлувіуму. Згідно з інструкцією до застосування препарату його прийом було продовжено до 4 тиж у дозі 250 мг на добу. Через місяць від початку терапії у пацієнтки на волосистій частині голови не виявлялися вогнища еритеми та лущення, не спостерігалось легкого епілювання волосся при натягуванні. З метою прискорення росту волосся в уражених раніше зонах хворій рекомендовано продовжити застосування біотину та пантенолу перорально протягом 2 міс [3]. Як видно з рис. 5б, 5г, комплексна терапія, основою якої був пероральний препарат «Фунготек», виявилася ефективною — досягнуто повного одужання пацієнтки з відновленням росту волосся у зонах алопеції.

Крім того, зареєстровано добру переносність препарату «Фунготек». Пацієнтка не скаржилася на будь-яке нездужання, не виявлено змін у загальноклінічних аналізах. Також не встановлено гепатобіліарних порушень на тлі прийому препарату «Фунготек». Проте слід пам'ятати про можливість їх виникнення та необхідність постійного контролю за біохімічними аналізами пацієнтів, які приймають антимікотичні засоби.

Отже, результати лікування хворої на мікоз волосистої частини голови, зумовлений *Trichophyton rubrum*, свідчать про високу клінічну ефективність препарату «Фунготек», навіть у випадках рідкісних форм мікозів.

Другий клінічний випадок *tinea capitis* ми спостерігали в пацієнтки Д., віком 22 років (див. рис. 6). Хвору було направлено до жіночого шкірно-венерологічного клінічного диспансеру з попереднім діагнозом: мікроспорія волосистої частини голови. Під час госпіталізації до стаціонарного відділення пацієнтка скаржилася на почервоніння та лущення шкіри голови, вогнища облісіння. З анамнезу стало відомо, що тривалість захворювання становить 14 років. Хвора мешкає у сільській місцевості, зверталася по медичну допомогу з приводу висипки на голові лише до педіатра за місцем проживання. Їй було встановлено попередній діагноз псоріазу волосистої частини голови. Педіатр неодноразово направляв хвору на консультацію та подальше

лікування до шкірно-венерологічного диспансеру, проте мати пацієнтки ігнорувала ці рекомендації. Без відповідного лікування захворювання поступово прогресувало з утворенням великих вогнищ алопеції.

З анамнезу життя стало відомо, що пацієнтка мала тяжке супутнє захворювання — синдром Швахмана — Даймонда, з приводу якого перебувала на диспансерному обліку в гематолога та педіатра, а з настанням повноліття — у терапевта. Синдром Швахмана — Даймонда — це рідкісне спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується недостатністю екзокринної функції підшлункової залози, дисфункцією кісткового мозку, нейтропенією, аномаліями скелета (низьким зростом та іншими).

Із сімейного анамнезу стало відомо, що родичі пацієнтки не хворіли на псоріаз та інші дерматологічні захворювання. Жоден з них не скаржився на шкірні висипання та посилене випадіння волосся. Мати хворої (з її слів) з дитинства мала вияви синдрому Швахмана — Даймонда, однак протягом останніх років постійного лікування за власним бажанням не отримувала.

У хворої на волосистій частині голови виявлялися еритематозні плями з суцільним ряним лущенням біло-жовтого кольору. В лобній та тім'яній зонах спостерігалися вогнища стійкого випадіння волосся. В тім'яній зоні були вогнища рубцевої алопеції. В лобній зоні пальпаторно визначався болісний чітко відмежований від прилеглої шкіри пухлиноподібний інфільтрат напівкруглої форми розміром 3 см у діаметрі яскраво-червоного кольору.

Під час огляду волосистої частини голови у променях лампи Вуда флуоресценції не було. Культуральне дослідження матеріалу з уражених ділянок волосистої частини голови у трьох окремих зразках засвідчило ріст *Trichophyton mentagrophytes* і *Staphylococcus epidermidis*. У багатьох повторних загальних аналізах крові (протягом 4 місяців) визначалися значна нейтропенія та лейкопенія (рівень лейкоцитів здебільшого не досягав $1 \cdot 10^9/\text{л}$ і в середньому становив $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$). Результати інших загальноклінічних аналізів лишалися в межах норми.

Отже, хворій встановлено остаточний діагноз мікозу волосистої частини голови, зумовленого *Trichophyton mentagrophytes*. Супутній діагноз: синдром Швахмана — Даймонда.

Враховуючи тривалість перебігу захворювання, значні ділянки алопеції, імунодефіцитний стан пацієнтки, вибір її оптимального лікування становив певну проблему. Враховуючи дослідження Kirti Narang та співавт., які досягли ефективних результатів лікування пероральним тер-

бінафіном у пацієнтів з *tinea capitis* на тлі імунodefіцитного стану, спричиненого ВІЛ-інфекцією у дорослому віці [10], як основний засіб терапії хворій Д. було призначено препарат «Фунготек» у дозі 250 мг 1 раз на добу. Супутня терапія включала гепатопротекторні препарати, вітаміни (А, Е, біотин, пантенол) і топічні засоби.

Значне поліпшення клінічної картини захворювання спостерігалось вже через 2 тиж застосування препарату у вигляді поступового регресу інфільтрату в лобній зоні волосистої частини голови, зменшення еритеми та лущення шкіри, припинення посиленого ефлувіуму (див. рис. 6в, 6г). Згідно з інструкцією до застосування препарату прийом «Фунготеку» було продовжено до 4 тиж у дозі 250 мг на добу. Через місяць від початку терапії у пацієнтки на волосистій частині голови не виявлялися вогнища еритеми та лущення, інфільтрат у лобній зоні повністю регресував, не спостерігалось легкого епілювання волосся при натягуванні, проте зберігалися вогнища алопеції. З метою прискорення росту волосся у зонах алопеції хворій було рекомендо-

вано продовжити прийом біотину та пантенолу перорально протягом 3 міс. Як видно з рис. 6д, 6е, 7, комплексна терапія, основою якої є пероральний препарат «Фунготек», сприяла повному одужанню пацієнтки. В тім'яній зоні волосистої частини голови ріст волосся не відновився лише в ділянках рубцевої алопеції.

Хвора із синдромом Швахмана—Даймонда добре переносила лікування препаратом «Фунготек». Насамперед це стосувалося збереження гематологічних показників (згідно з інструкцією до застосування тербінафіну, можливі зміни в показниках крові). Пацієнтка на тлі прийому препарату не мала скарг на будь-яке нездужання, не зареєстровано змін у загальноклінічних аналізах.

Висновок

Отже, результати лікування хворих на тяжкі атипівні форми мікозів (зокрема і поєднані з імунodefіцитним станом) підтверджують високу клінічну ефективність препарату «Фунготек» і дають підстави широко рекомендувати його в дерматологічній практиці.

Список літератури

- Кулага В.В., Романенко І.М., Афонин С.Л., Кулага С.М. Грибковые болезни и их осложнения. Клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей.— Луганск: Элтон-2,— 2006.— 520 с.
- Мавров І.І., Болотная Л.А., Сербина І.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии.— Харьков: Факт,— 2007.— 792 с.
- Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І., Пашенко І.В. Вітамінпрофілактика та вітамінотерапія мешканців промислових центрів.— К.: ТОВ «Людопринт Україна», 2013.— 108 с.
- Степаненко В.І., Короленко В.В. Структура організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги у провідних країнах світу в аспекті перспектив реформування дерматовенерологічної служби в Україні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1.— С. 10—18.
- Cervetti O., Albini P., Aresè V. Tinea Capitis in Adults // *Advances in Microbiology*.— 2014.— N 4.— P. 12—14.
- Elewski E. Tinea Capitis: A Current Perspective // *J. Amer. Acad. of Dermatol.*— 2000.— Vol. 42, N 1.— P. 1—20.
- Fu M., Ge Y., Chen W. et al. Tinea faciei in a newborn due to *Trichophyton tonsurans* // *J. Biomed. Res.*— 2013.— N 27 (1)— P. 71—74.
- Gianni C., Betti R., Perotta E., Crosti C. Tinea Capitis in Adults // *Mycoses*.— 1995.— Vol. 38, N 7—8.— P. 329—331.
- Mebazaa A., Oumari K.E., Ghariani N. et al. Tinea Capitis in Adults in Tunisia // *International J. of Dermatol.*— 2010.— Vol. 49, N 5.— P. 513—516.
- Narang K., Pahwa M., Ramesh V. Tinea Capitis in the Form of Concentric Rings in an HIV Positive Adult on Antiretroviral Treatment // *Indian J. of Dermatol.*— 2012.— Vol. 57, N 4.— P. 288—290.
- Pineiro L., Larruskain J., Idigoras P., Perez-Trallero E. Trichophyton rubrum Syndrome: The Tip of the Iceberg and a Preventable Outcome // *Mycoses*.— 2010.— Vol. 53, N 2.— P. 186.— DOI: 10.1111/j.1439-0507.2008.01685.
- Seebacher C., Abeck D., Brasch J. et al. Tinea Capitis // *J. der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*.— 2006.— Vol. 4, N 12.— P. 1085—1091.
- Sheikh Manzoor Ahmad, Mohiuddin Wani GH, Bilques Khursheed Kerion mimicking bacterial infection in an elderly patient // *Indian Dermatol. Online J.*— 2014.— Vol. 5, N 4.— P. 494—496.
- Takwale A., Agarwal S., Holmes S.C., Berth-Jones J. Tinea Capitis in Two Elderly Women: Transmission at the Hairdresser // *British J. of Dermatol.*— 2001.— Vol. 144, N 4.— P. 898—900.
- Vidimos A.T., Camisa C., Tomecki K.J. Tinea Capitis in Three Adults // *International J. of Dermatol.*— 1991.— Vol. 30, N 3.— P. 206—208.
- Ziemer A., Kohl K., Schroder G. Trichophyton Rubrum-Induced Inflammatory Tinea Capitis in a 63-year-old Man // *Mycoses*.— 2005.— Vol. 48, N 1.— P. 76—79.
- <http://emedicine.medscape.com>.

Н.Ю. Резниченко¹, А.В. Веретельник¹, А.Н. Кравчук², А.А. Диденко²,
В.И. Драч², В.В. Дузенко², Н.П. Красько¹

¹Запорізький державний медичний університет

²КУ «Запорізький обласний кожно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізького обласного совета

Клинические случаи *tinea capitis* у лиц постпубертатного возраста

Приведен обзор литературы относительно этиологических факторов, клинических проявлений и лечения *tinea capitis*. Представлены клинические наблюдения случаев микоза волосистой части головы у лиц постпубертатного возраста. Показана эффективность перорального применения тербинафина (препарат «Фунготек») при тяжелых атипичных формах микозов.

Ключевые слова: *tinea capitis*, клинические случаи, лечение, тербинафин.

N.Yu. Reznichenko¹, O.V. Veretelnyk¹, A.M. Kravchuk², O.O. Didenko², V.I. Drach²,
V.V. Duzenko², M.P. Krasko¹

¹Zaporizhzhya State Medical University

²Community Institution «Zaporizhzhya Regional Dermatovenereology Clinical Hospital» of Zaporizhzhya Regional Council

Clinical cases of *tinea capitis* in patients of postadolescent age

The article presents a literature review concerning the etiological factors, clinical manifestations and treatment of *tinea capitis*. Clinical cases of *tinea capitis* in persons of postadolescent age are presented. The effectiveness of oral administration of terbinafine («Fungotek») for the treatment of severe atypical forms of fungal infection is shown.

Key words: *tinea capitis*, clinical cases, treatment, terbinafine. □

Дані про авторів:

Резніченко Наталія Юрївна, к. мед. н., асист. кафедри дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

69063, м. Запоріжжя, вул. Кірова, 67. Тел. (061) 227 07 50. E-mail: nreznichenko@mail.ru

Веретельник Олександр Володимирович, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

Кравчук Анатолій Миколайович, зав. жіночим шкірним відділенням КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОР

Діденко Олександр Олексійович, лікар жіночого шкірного відділення КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОР

Драч Валентина Іванівна, зав. клініко-діагностичної лабораторії КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОР

Дузенко Вікторія Валеріївна, зав. чоловічого шкірного відділення КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОР

Красько Микола Петрович, к. мед. н., доц. кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакології і косметології Запорізького державного медичного університету

Д.С. Поліщук¹, С.Й. Поліщук², В.С. Комарніцька²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.», Хмельницький

Паранеоплазії в дерматології: випадки кільцеподібної еритеми Гаммела

Паранеопластичні процеси на шкірі є своєрідним маркером внутрішньої злоякісної патології. Наведено загальні відомості про етіологію, клінічні вияви, диференційну діагностику кільцеподібної еритеми Гаммела. Описано особисті клінічні спостереження двох випадків цього захворювання. Діагноз встановлено на підставі анамнезу, клінічної картини та наявності злоякісного новоутворення. Підозра на паранеоплазію та правильно встановлений діагноз сприяє своєчасному обстеженню пацієнтів з метою виявлення онкологічної патології, а також включення їх до групи хворих підвищеного онкологічного ризику, за якими встановлюють онкологічний контроль.

Ключові слова

Паранеоплазії, еритема Гаммела, злоякісні пухлини.

Останніми роками у зв'язку зі збільшенням запізнілої діагностики злоякісних новоутворень зростає увага до паранеоплазій шкіри — неспецифічних уражень шкіри, що виникають унаслідок опосередкованого впливу злоякісних новоутворень на організм людини. Описано понад 70 захворювань шкіри та її придатків, що спостерігаються в онкологічних хворих. Дерматози можуть з'являтися задовго до клінічних виявів пухлинного процесу або перебігати одночасно. Паранеопластичні шкірні синдроми відображають злоякісний характер ураження внутрішніх органів. Такі зміни шкіри можуть на місяці, рідше роки, передувати клінічним виявам злоякісного процесу або супроводжувати його на різних стадіях розвитку пухлини [1, 6, 9].

У більшості хворих паранеопластичні дерматози перебігають суб'єктивно безсимптомно, тому хворі вчасно не звертаються по лікарську допомогу. Водночас неспецифічну шкірну симптоматику доволі складно інтерпретувати навіть досвідченому фахівцеві, який практикує в певній галузі внутрішньої патології. Очевидним є і той факт, що паранеопластичні процеси на шкірі є своєрідним маркером внутрішньої злоякісної патології, вони вказують на несприятливий перебіг злоякісного процесу (метастазування, погіршення показників периферичної крові), резистентність до лікування, зникають або зменшуються після видалення пухлини і з'являються

у разі її рецидивів. Паранеопластичні процеси на шкірі дають змогу виділити серед дерматологічних хворих групу онкологічного ризику, а також можуть слугувати показником віддалених результатів лікування онкологічних хвороб [1].

Виділяють кілька варіантів взаємозв'язків між злоякісними пухлинами внутрішніх органів і ураженнями шкіри [1].

1. Ураження шкіри є прямим наслідком злоякісної пухлини в організмі (облігатні ураження): папілярно-пігментна дистрофія шкіри, еритема Гаммела, набутий іхтіоз, набутий гіпертрихоз пушкового волосся, некролітична мігруюча еритема, акрокератоз Базекса — це і є, власне, паранеоплазії.

2. Зміни шкіри (факультативні), при яких імовірний рак внутрішніх органів (полідерматомиозит, мігруючий тромбофлебіт, генералізована сверблячка, відцентрована еритема Дар'є, синдром Лессера—Трелата, системний амілоїдоз, вузлуватий панікуліт, пемфігоїд, набуті гіперпігментації, кератодермії, гангренозна піодермія та інші), особливо в тих випадках, коли ці процеси рецидивують, а ефекту від лікування немає.

3. Загострення інфекційних хвороб (вірусних, грибкових, піококових) унаслідок пригнічення клітинного імунітету пухлиною або тривалою імуносупресивною терапією.

4. Пухлини та ураження шкіри, одночасно генетично детерміновані (синдром Пейтца—Єгерса—Турена).

5. Утворення метастазів злоякісних пухлин у шкірі, в такому випадку їх морфологічний субстрат є специфічним, тобто таким, як і основної пухлини.

Серед шкірних паранеоплазій, які виявляють найчастіше, кільцеподібна повзуча (мігруюча) еритема Гаммела є прямим наслідком злоякісної пухлини в організмі (облігатним паранеопластичним процесом) [1]. Уперше хворобу описав Гаммел у 1953 році як висипання з малюнком, що нагадує поверхню відполірованого дерева або мармуру та поширюється по шкірі на тлі первинного раку молочної залози [3, 5].

Найчастіше еритема Гаммела супроводжує аденокарциному молочної залози. Описано випадки поєднань еритеми Гаммела з раком шлунка, лімфогранулематозом, хворобою Рустичького—Каллера (мієломою), пухлинами мозку, статевих органів, дихальних шляхів. Частота злоякісних пухлин на тлі еритеми Гаммела наближається до 100 % [2, 5].

Шкірні симптоми зазвичай розвиваються ще до маніфестації клінічних ознак злоякісного новоутворення, але можуть виникнути одночасно з ним. В поодиноких випадках вогнища еритеми Гаммела виявляються вже після діагностування пухлини. Власне висипка при еритемі Гаммела цілком безпечна, однак у більшості випадків вона свідчить про наявність злоякісного новоутворення [3].

Патогенез еритеми Гаммела невідомий. Припускають, що шкірні вияви є результатом імунологічних процесів: схожості антигенних детермінант пухлини і шкіри, накопичення та зв'язування в шкірі антигенів пухлини. Не виключено, що пухлинні антигени взаємодіють із власними антигенами клітин шкіри та утворюють нові антигенні детермінанти. Інша теорія патогенезу шкірних уражень при еритемі Гаммела пов'язує їх із запальною відповіддю щодо клітин пухлини і проникненням у шкіру цитокінів та клітин запалення. Прискорення обмінних процесів у дермі призводить до формування характерних вогнищ ураження та їх швидкого поширення [4].

Гістологічно для еритеми Гаммела характерним є спонгіоз та лімфоцитарний екзоцитоз. У поверхневих шарах дерми виявляються периваскулярні лімфоцитарні інфільтрації і клітини Лангерганса та еозинофіли. За допомогою імунофлюоресцентного дослідження можна побачити відкладання імуноглобулінів на базальній мембрані епідермісу [5].

Клініка еритеми Гаммела характеризується поширеними смугастоподібними, круглими та гірляндоподібними еритематозними висипання-



Рис. 1. Хвора С. Кільцеподібна еритема Гаммела, перше звернення

ми, що дещо підвищуються над рівнем шкіри. На поверхні плям по краю може утворюватися облямівка з лусочок або у вигляді смуг з везикуляцією по периферії, іноді спостерігається пігментація. Висипання найчастіше з'являються на шкірі тулуба та кінцівок, крім долонь та підшов, рідше на обличчі, нагадують шкіру зебри, полірованого дерева або мармуру. Спостерігається повзучий характер висипань та порівняно швидка їх міграція, коли за кілька днів або навіть годин елементи нібито зміщуються на інші ділянки, до 1 см на добу [1, 4].

Диференціювати кільцеподібну еритему Гаммела потрібно з хронічною мігруючою еритемою, кільцеподібною центробіжною еритемою, мігруючою ревматоїдною еритемою, а також з їх рідкісним різновидом — некротичною блукаючою еритемою, яка супроводжує новоутворення підшлункової залози [2].

Встановлення діагнозу еритеми Гаммела є підставою для поглибленого обстеження на онкологічну патологію. Потрібно пам'ятати, що паранеоплазії можуть виявлятися на дуже ранній стадії розвитку злоякісного процесу, коли діагностика складна або неможлива. У разі діагностування еритеми Гаммела хворих включають до групи підвищеного онкологічного ризику та встановлюють онкологічний контроль. Вияви еритеми Гаммела частково або повністю усуваються в більшості випадків після видалення новоутворення [1, 5]. Нижче наведено спостереження.

Випадок 1. Хвора С., 1948 року народження, жителька м. Хмельницького. Вперше звернулася до Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру в другому півріччі 2012 року зі скаргами на висипання на шкірі тулуба, шії, верхніх та нижніх кінцівок та незначний



Рис. 2. Хвора С. Кільцеподібна еритема Гаммела, друге звернення — невдовзі після оперативного видалення злоякісного новоутворення



Рис. 3. Хвора М. Кільцеподібна еритема Гаммела (висипання на шкірі тулуба, правого передпліччя)

свербіж. Встановлено діагноз: алергійний дерматит з призначенням протиалергійного лікування. Стан хворої не поліпшувався, висипання на шкірі кінцівок і тулуба поширювалися. Пацієнтку двічі (в жовтні та листопаді 2012 року) було госпіталізовано до Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру для стаціонарного лікування. У стаціонарі встановлено діагноз: кільцеподібна гранульома. Супутні діагнози: множинні пігментні та бородавчасті невисипи, цукровий діабет II типу. Проведено лікування: лоратадин, актовегін, пентоксифілін, «Солкосерил». Місцево: крем «Делор» (клобетазол), кріомасаж, фонофорез з гідрокортизоном та іхтіолом на вогнища ураження. Виписано з незначним поліпшенням.

На початку липня 2013 року хвора вперше звернулася до приватного шкірно-венерологічного закладу зі скаргами на висипання та незначний свербіж у вогнищах висипань. На шкірі тулуба, верхніх кінцівках, стегнах — рожево-червоного кольору вогнища овальної та круглої форми, по краю червоно-фіолетовий інфільтрований валик та помірне лущення шкіри (рис. 1).

Встановлено діагноз кільцеподібної еритеми Гаммела та рекомендовано всебічне обстеження з метою виявлення онкологічної патології.

Наприкінці квітня 2014 року хвора повторно звернулася до шкірно-венерологічного закладу, через 3 міс після стаціонарного лікування в Хмельницькому обласному онкодиспансері з приводу злоякісного утворення вульви (I стадія, друга клінічна група, гістологічно в препараті виявлено плоскоклітинний рак з ороговінням), де було проведено оперативне лікування з подальшою променевою та хімічною терапією. Під час огляду: ділянки ураженої шкіри значно збільшилися, висипання дифузного характеру (рис. 2). На шкірі шиї, верхніх кінцівок, тулуба, кистей поширені кільцеподібні еритематозні висипання, які чергуються з ділянками шкіри з лущенням без еритеми. В результаті на шкірі хворої утворюється малюнок, що нагадує візерунок полірованого дерева або мармуру.

Елементи, зі слів хворої, змінюють конфігурацію та мігрують зі швидкістю близько 0,5–1 см/добу. Призначено лікування: ліпоєва кислота 600 мг на добу протягом місяця, після цього — свічки «Лаферобіон» (інтерферон альфа-2b) по 3 млн од. 2 рази на добу протягом 10 днів. Місцево: «Ексіпіал ліполосьйон» (карбамід), на ніч екстемпорально мазь з циклофосфаном.

Випадок 2. Хвора М. У липні 2014 року направлена до шкірно-венерологічного закладу для

консультації, перебувала на стаціонарному лікуванні в травматологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні з основним діагнозом: кіста Беккера в правій підколінній ямці. Деформуючий остеоартроз обох колінних суглобів. Остеохондроз грудинно-поперекового відділу хребта. Під час звернення хвора скаржилася на висипання на шкірі шиї, грудей, правого плеча. Хворіє протягом 6 міс. На шкірі шиї, грудей та правого плеча кільцеподібні еритематозні висипання овальної та круглої форми з валиком по периферії та незначним лущенням шкіри (рис. 3).

З анамнезу стало відомо, що на початку 2006 року хвора перебувала на лікуванні в Хмельницькому обласному онкодиспансері, під час якого проведено оперативне лікування — пангістеректомію (гістологічно у препаратах пухлини матки діагностовано лейоміосаркому). Встановлено діагноз кільцеподібної еритеми Гаммела та рекомендовано провести поглиблене дообсте-

ження щодо онкологічної патології. Призначено лікування: свічки «Лаферобіон» (інтерферон альфа-2b) по 3 млн 2 рази на добу протягом 10 днів, місцево екстемпорально мазь з циклофосфаном.

Висновки

Отже, в роботі дерматолога, незважаючи на наочність виявів шкірних захворювань, удавану простоту встановлення дерматозу, щоденно виникають діагностичні ситуації, що потребують адекватної оцінки анамнезу захворювання, навичок асоціативного мислення, виваженого підходу до тих чи інших діагностичних тестів, об'єктивної оцінки їх інформативності для подальшої верифікації діагнозу. З урахуванням цього практика обговорення клінічних випадків діагностичного успіху та помилок є найбільш продуктивною в рамках хоча й одностороннього, але професійного спілкування.

Список літератури

1. Галнікіна С.О. Паранеоплазії (клінічна лекція) // Препарати та технології.— 2008.— № 10 (56).— С. 48—50.
2. Дифференциальная диагностика кожных и венерических болезней: Руководство для врачей / Под ред. проф. Б.А. Беренбейна, проф. А.А. Студницина.— М.: Медицина, 1989.— 672 с.
3. Корнелишин М.Ф., Савчак Я.В., Кривокульський Д.Б., Тимченко О.І. Гірляноподібна мігруюча еритема Гаммела, як паранеоплазія // Педіатрія, акушерство і гінекологія.— 1994.— № 5.— С. 64—65.
4. Майкл Б. Морган, Брюс Р. Смоллер, Стивен К. Сомач. Атлас смертельных кожных болезней / Пер. с англ. под ред. проф. А.В. Молочкова.— М.: ГЭОТАР-Медиа.— 2010.— 303 с.
5. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей. Т. 2.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство».— 2006.— 886 с.
6. Федотов В.П. Паранеопластические дерматозы (клиническая лекция) // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2013.— № 1—4.— С. 11—129.

Д.С. Полищук¹, С.И. Полищук², В.С. Комарницкая²

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

²ЧП «Дерматовенерологический кабинет доктора Полищука С.И.», Хмельницкий

Паранеоплазии в дерматологии: случаи кольцевидной эритемы Гаммела

Паранеопластические процессы на коже являются своеобразными маркерами внутренней злокачественной патологии. Приведены общие сведения об этиологии, клинических проявлениях, дифференциальной диагностике кольцевидной эритемы Гаммела. Описываются личные клинические наблюдения двух случаев данного заболевания. Диагноз установлен на основании анамнеза, клинической картины и присутствия злокачественного новообразования. Подозрение на паранеоплазию и правильно установленный диагноз способствует своевременному обследованию пациентов с целью выявления онкологической патологии, а также включению их в группу больных повышенного онкологического риска, за которыми устанавливают онкологический контроль.

Ключевые слова: паранеоплазии, эритема Гаммела, злокачественные опухоли.

D.S. Polishchuk¹, S.Y. Polishchuk², V.S. Komarnitska²

¹*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

²*PI «Dermatovenereal doctor's office Polishuk S.Y.», Khmelnytsky*

Borderline cancer in dermatology, cases of Gammel erythema annulare

Borderline cancer processes on skin are peculiar markers of inner malignized pathology. General information about the aetiology, clinical manifestations, differential diagnosis of Gammel erythema annulare has been offered. Personal clinical observation of two cases of this disease has been described. The diagnosis is based on anamnesis, clinical picture and the presence of malignant tumor. The authors emphasize on the fact that suspected borderline cancer and correct diagnosis help well-timed examination of patients with the aim of determining malignant tumor, as well as their inclusion into the group of heightened risk of cancer being under oncological control.

Key words: borderline cancer, Gammel erythema, malignant tumors.

Дані про авторів:

Поліщук Дмитро Степанович, к. мед. н., асист. кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
29000, м. Хмельницький, пров. Проскурівський, 1. Тел. (038-2) 65-74-05

E-mail: polischuk.ukraine@gmail.com

Поліщук Степан Йосипович, гол. лікар-дерматовенеролог ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.»

Комарницька Віра Степанівна, лікар дерматовенеролог-косметолог ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.»

В.В. Короленко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Департамент охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації, Київ

Охорона здоров'я США очима українського дерматовенеролога — делегата програми «Відкритий світ»

Проведено ретроспективний аналіз даних літератури та інтерв'ювання американських стейкхолдерів у галузі охорони здоров'я різних рівнів.

Галузь охорони здоров'я США на сьогодні зазнає суттєвих змін. Крім реформи розширення доступності медичного страхування Б. Обама, обговорюється питання надання системі охорони здоров'я єдності, відсутність якої на сьогодні змушує брати слово «система» в лапки. Йдеться про запровадження Національного медичного страхування, оскільки реформа Б. Обама не забезпечує радикальних змін у структурі системи охорони здоров'я США. У цій країні безпосередня участь держави в наданні послуг охорони здоров'я обмежена кількома уразливими соціальними групами (незаможні й літні). Як правило, послуги страхування надають приватні компанії. Закон Б. Обама зберігає *status quo*, лише заповнюючи деякі прогалини ринку за рахунок жорсткості вимог до страхових компаній і роботодавців, а також створення майданчика для торгівлі страховими планами. Створення Національного медичного страхування, імовірно, потребуватиме зміни процентного співвідношення лікарів первинної ланки та лікарів-спеціалістів (на сьогодні 35 та 65 % відповідно).

Важливими є зміни, що відбуваються в галузі американської дерматологічної допомоги. Прогнозується частіша консолідація приватних кабінетів у спільні дерматологічні клініки. Вектор медичних послуг ризикує зміститися від амбулаторної допомоги в офісі до допомоги вдома, що зменшить частку хірургічних втручань у практиці дерматологів. Можливий вплив лікарських кадрів (особливо фахівців з мікрографічної хірургії Мооса та пластичних хірургів) до сусідньої Мексики та країн Центральної Америки. Вже тепер бракує дерматологів, зокрема, у штаті Флорида є 139 вакансій, що викликає стурбованість урядовців.

Організація надання дерматологічної та венерологічної допомоги в США, як одній з провідних країн світу, потребує всебічного аналізу з урахуванням позиції більшості представників дерматовенерологічного співтовариства. Це сприятиме оптимальному реформуванню дерматовенерологічної служби України в рамках загальної реформи вітчизняної системи охорони здоров'я.

Ключові слова

Громадське здоров'я, дерматовенерологія, США, Флорида, «Відкритий світ», Affordable Care Act.

Автор публікації 11–21 лютого 2015 року взяв участь у програмі уряду США «Відкритий світ», яку фінансує Центр лідерства (Open World Leadership Center) при бібліотеці Конгресу США та адмініструють Американські ради в Україні (American Councils).

Програма включала зустрічі української делегації з фахівцями урядових і громадських установ та організацій у Вашингтоні та тижневе перебування групи з охорони здоров'я у столиці штату Флорида — Таллахассі, де приймав Ошерівський інститут навчання протягом життя при Університеті штату Флорида (Osher Lifelong

Learning Institute at Florida State University). Під час стажування українські делегати відвідали школу медицини та Національну лабораторію магнітних полів Університету штату Флорида, школу громадського здоров'я Флоридського сільськогосподарського і механічного університету, коледж для підготовки медичних сестер Tallahassee Community College, регіональний шпиталь Tallahassee Memorial Healthcare, клініку для незаможних Neighborhood Medical Center, Капітолій штату Флорида, департамент охорони здоров'я округу Леон, зустрілися з урядовцями штату Флорида, лобістами питань охо-

рони здоров'я, взяли участь у засіданні міського Ротарі-клубу.

Мета роботи — вивчити стан сучасної охорони здоров'я США, хід її реформи та вплив цієї реформи на організацію надання дерматологічної допомоги.

Проведено ретроспективний аналіз даних літератури та інтерв'ювання американських стейкхолдерів у галузі охорони здоров'я різних рівнів.

Охорона здоров'я в США та її основні проблемні питання

Система охорони здоров'я Сполучених Штатів Америки посідає провідне місце у світі за масштабами зосереджених у ній ресурсів. Кількість зайнятих у галузі становить понад 10 млн осіб. За видатками на медицину США лідирують у світі — понад 8,5 тис. доларів на одну людину щороку, або 17 % ВВП. За прогнозами, до 2017 року видатки на охорону здоров'я зростуть до 19,5 % ВВП.

У США порівняно з іншими розвиненими країнами за останніх 30 років непропорційно швидко зросли витрати на охорону здоров'я без значущих змін в об'єктивних показниках якості охорони здоров'я. Близько 84 % громадян мають медичну страховку, 64 % — надану роботодавцем, 9 % — придбану самостійно, 27 % — отриману в рамках державних програм. Певні державні програми передбачають медичну допомогу інвалідам, особам похилого віку, дітям, ветеранам, малозабезпеченим людям, а також забезпечують невідкладну допомогу всім жителям країни незалежно від їхньої здатності в оплаті. Понад 45 % витрат країни в системі охорони здоров'я спрямовується на фінансування подібних державних програм. Таким чином, уряд США є найбільшим страховиком американської нації [1].

В американській системі охорони здоров'я накопичилася низка проблем. США — єдина промислово розвинена нація, яка не гарантує своїм громадянам універсальної та всеосяжної системи медичного страхування. Саме тому американські фахівці вживають термін «система» охорони здоров'я, беручи слово «система» в лапки. Попри вражаючі успіхи американської охорони здоров'я і системи медичних послуг, понад 40 мільйонам американців вони недоступні через надзвичайне зростання вартості. 30 % застрахованих медична допомога надається в неповному обсязі. Як зазначено в доповіді Інституту медицини США (аналог вітчизняної академії медичних наук), опублікованої 2004 року, відсутність медичного страхування є причиною приблизно 18 тис. смертей щороку. На думку американських фахівців, це зумовлено тим, що охорона здоров'я США від самого початку орієнтувалася на отримання прибутку, а не на розв'язання соціальних завдань.

ентувалася на отримання прибутку, а не на розв'язання соціальних завдань.

Вартість охорони здоров'я і страхування збільшується, випереджаючи зростання доходів. Страхові компанії донедавна мали широкі можливості дискримінувати клієнтів за станом здоров'я як до, так і після укладення страхового договору, зокрема і відмовою у виплатах. Існують високі персональні ризики банкрутства через непередбачені витрати на охорону здоров'я. Швидко зростання вартості державних програм медичного страхування Medicare (програма обов'язкового державного медичного страхування літніх людей після 65 років) і Medicaid (програма державного медичного страхування незаможних, майновий ценз залежить від штату) критично збільшує дефіцит державного бюджету, а в довгостроковій перспективі має стати головним чинником зростання державних видатків. Висока вартість і монополізація ринку страхування, наданого роботодавцями, обмежує мобільність трудових ресурсів [1].

Реформа охорони здоров'я та захисту пацієнтів (Patient Protection and Affordable Care Act, Affordable Care Act, Obamaact, Obamacare) стала першою реалізованою спробою реформувати медичну систему США з 1960-х років, коли президент Л. Джонсон для допомоги пенсіонерам та малозабезпеченим запровадив уже згадані державні програми Medicare і Medicaid. Нинішня реформа є ініціативою президента Б. Обами і дотепер вважається головним його досягненням на цій посаді [5].

Подібну реформу ще 1993 року намагалася провести адміністрація Б. Клінтона, для якого реформа охорони здоров'я була одним з найважливіших завдань. Б. Клінтон домагався медичного страхування для всіх громадян США і пропонував частину витрат покласти на роботодавців та виробників у медичній сфері. Призначивши Х. Клінтон, яка не мала на той час досвіду роботи на федеральному рівні, головою оперативного комітету з реформи охорони здоров'я і не прорахувавши політичних наслідків, президент зіткнувся з протидією медичних виробників і невідтримкою в конгресі, який не був готовий до широкомасштабної реформи. Внаслідок поразки Демократичної партії, висуванцем якої був Б. Клінтон, на виборах до конгресу в 1994 році реалізація реформи стала неможливою і була згорнута після провалу компромісного варіанта Джорджа Дж. Мітчелла у серпні того ж року [1].

Сутність реформи охорони здоров'я в США

Основний документ («Senate bill») та доповнення до нього («reconciliation bill»), підписані пре-

зидентом США відповідно 23 та 30 березня 2010 року, включають такі основні положення:

- Розширення покриття медичного страхування зі штрафами за неучасть та субсидіями на купівлю страхування для незаможних груп населення.
- Заборона страховим компаніям відмовляти у виплатах або дискримінувати за статтю, здоров'ям, доходами й іншими показниками (крім віку). Так, відповідно до закону з 1 січня 2014 року роботодавці та їхні страховики більше не можуть відмовляти працівникам у наданні медичної страховки або підвищувати страхові внески за неї, якщо до початку трудового договору в працівника вже було підтверджено тяжке хронічне захворювання (СНІД, рак, цукровий діабет).
- Біржі страхових планів для громадян і малого бізнесу: індивідууми й малий бізнес можуть купувати стандартизовані страхові плани онлайн із системою рейтингів; субсидії на придбання страхування для незаможних (до 400 % порога бідності) та малого бізнесу (до 50 осіб) надаються тільки за умови придбання плану через біржу; окремі штати можуть організувати свої власні біржі або ж користуватися єдиною загальнонаціональною.
- Удосконалення державного страхування літніх людей Medicare через додаткові субсидії, що заповнюють «вікно» в покритті вартості медикаментів, та знижки до 50 %, які надають виробники на брендові препарати.
- Розширення державної програми страхування незаможних Medicaid до 133 % рівня бідності за рахунок федеральних субсидій і розширення базової охорони здоров'я в рамках цієї програми.
- Вимога до страховиків розподіляти не менше ніж 80–85 % страхових премій на виплати (80 % для тих, хто працює з малими групами населення).
- Субсидії малому бізнесу на придбання страхових планів для найманих робітників.
- Повна оплата превентивної охорони здоров'я страховим планом.
- Механізми контролю витрат і заходи щодо підвищення прозорості системи: публікація вартості послуг лікарнями; стандартизація страхових планів та їх супровід споживчими рейтингами і мірами якості послуг; публічне обґрунтування підвищення страхових премій; розкриття платежів від виробників обладнання та медикаментів лікарнями; проведення незалежних досліджень порівняльної ефективності лікування [1, 3].

На сьогодні кількість не охоплених медичним страхуванням жителів США зменшилася від 18 до 13,8 % [3].

Дерматологічна служба США

Американська дерматологічна служба бере початок у 1836 році, коли було засновано першу американську дерматологічну клініку — Нью-Йоркську лікарню хвороб шкіри. На сьогодні у США працюють понад 11 тис. дерматологів-практиків, сертифікованих Американською радою дерматології, тобто один дерматолог приблизно на 28 тис. населення.

Дерматологічна резидентура включає трирічне інтенсивне навчання за акредитованою програмою. Після її завершення майже 25 % молодих дерматологів продовжують навчання у спеціалізованих галузях, наприклад, хірургії Мооса (хемохірургії), дерматопатології, педіатричної дерматології, дерматологічної імунології або процедурної дерматології.

Після завершення навчання дерматологи проходять сертифікацію Американської ради дерматології. Склавши іспит з початкової сертифікації, лікарі повинні виконувати вимоги програми безперервної освіти, займатися самоосвітою та періодично проходити переатестацію.

Насамперед сертифіковані дерматологи практикують у приватних кабінетах поза великими лікарнями. За даними Американської академії дерматології (American Academy of Dermatology), 44 % американських дерматологів мають так звану сольну практику. Близько 33 % лікарів працюють у приватних дерматологічних колективах з іншими дерматологами, а приблизно 10 % — у багатопрофільних приватних лікарських колективах. Незначна кількість лікарів-дерматологів працює на кафедрах університетів, у Ветеранській адміністрації США та збройних силах.

Навантаження американських дерматологів у середньому становить 38 год на тиждень за середнього потоку 136 пацієнтів. Найбільше робочого часу (65 %) витрачається на терапевтичне лікування захворювань, ще близько 25 % — на некосметологічні хірургічні втручання і близько 10 % — на косметологічні процедури.

Пацієнти відвідують дерматолога за направленням лікаря первинної ланки або в порядку самозвернення. Типовий дерматологічний кабінет у США має у штаті одного лікаря-дерматолога і 3–5 працівників допоміжного клінічного та адміністративного персоналу. Відносно новим напрямом є залучення допоміжного медичного персоналу, що дає змогу задовольняти пацієнтів в умовах збільшення попиту на стабільну дерматологічну допомогу. До такого персоналу на-

лежать медичні сестри, які здобули розширену теоретичну й клінічну підготовку, та лікарські помічники, які пройшли програму підготовки або підготовку на робочому місці за фахом. Ці так звані парапрофесіонали найчастіше контактують безпосередньо з пацієнтами, тоді як лікар постійно перебуває на місці та надає допомогу в міру потреби [2].

У США, де близько 59 % усіх лікарів та 87 % лікарів-дерматологів працюють у приватних кабінетах, вплив реформи на таких «самозайнятих» спеціалістів може виявитися згубним. Лікарі будуть змушені консолідуватися у більші практики для зменшення витрат. Для компенсування можливих втрат приватним лікарям доведеться змінювати графік прийому пацієнтів. Уже тепер, щоб потрапити на первинний прийом до дерматолога, хворому доводиться чекати в середньому 3 тиж. Кількість амбулаторних прийомів скоротиться, тож буде складніше забезпечити нові призначення. Дерматологам доведеться переходити на оплату лише готівкою (cash only) та відмовлятися від роботи зі страховими компаніями [4, 7].

Косметологічні процедури та процедури проти старіння стають дорожчими й також дедалі частіше надаються лише за готівку. Чимало пацієнтів відмовляються від косметології та пластичної хірургії у США заради лікування в Мексиці чи Центральній Америці, де ці послуги значно дешевші [4, 6, 7].

Важливо зазначити, що венерологія у США відокремлена від дерматології і навіть не є окремим фахом. Лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, можуть проводити лікарі різної спеціалізації, які отримали відповідний сертифікат. Водночас, за даними Центру контролю за захворюваннями США (US CDC), в цій країні близько 110 млн осіб хворі принаймні на одне ЗПСШ. За збереження темпів розвитку епідемії фахівці CDC прогнозують, що до 2030 року майже все населення США ризикує бути інфікованим [8]. На лікування ЗПСШ щороку витрачається близько 17 млрд доларів. При департаментах охорони здоров'я штатів та округів працюють відділи протидії ЗПСШ та ВІЛ/СНІД.

Галузь охорони здоров'я США на сьогодні зазнає суттєвих змін. Крім реформи розширення доступності медичного страхування Б. Обама, обговорюється питання надання системі охорони здоров'я єдності, відсутність якої на сьогодні змушує брати слово «система» в лапки. Йдеться про запровадження Національного медичного страхування, оскільки реформа Б. Обама не

забезпечує радикальних змін у структурі системи охорони здоров'я США. У цій країні пряма участь держави в наданні послуг охорони здоров'я обмежена кількома уразливими соціальними групами (незаможні й літні). Як правило, послуги страхування надають приватні компанії. Закон Б. Обама зберігає *status quo*, лише заповнюючи деякі прогалини ринку за рахунок жорсткості вимог до страхових компаній і роботодавців, а також створення майданчика для торгівлі страховими планами. Створення Національного медичного страхування, імовірно, потребуватиме зміни процентного співвідношення лікарів первинної ланки та лікарів-спеціалістів (на сьогодні 35 та 65 % відповідно).

Важливими є зміни, що відбуваються в галузі американської дерматологічної допомоги. Прогнозується частіша консолідація приватних кабінетів у спільні дерматологічні клініки. Вектор медичних послуг ризикує зміститися від амбулаторної допомоги в офісі до допомоги вдома, що зменшить частку хірургічних втручань у практиці дерматологів. Можливий вплив лікарських кадрів (особливо фахівців з мікрографічної хірургії Мооса та пластичних хірургів) до сусідньої Мексики та країн Центральної Америки. Вже тепер бракує дерматологів, зокрема у штаті Флорида — 139 вакансій, що викликає стурбованість урядовців.

Висновки

Організація надання дерматологічної та венерологічної допомоги в США, як одній з провідних країн світу, потребує всебічного аналізу з урахуванням позиції більшості представників дерматовенерологічного співтовариства. Це сприятиме оптимальному реформуванню дерматовенерологічної служби України в рамках загальної реформи вітчизняної системи охорони здоров'я.

Дослідження для цієї статті проведено за часткової фінансової підтримки програми «Відкритий світ», яку адмініструє American Councils. Висловлені думки належать авторові і не обов'язково збігаються з офіційною точкою зору Центру лідерства «Відкритий світ» та організації American Councils.

Автор висловлює вдячність за надані статистичні дані керівництву Florida Congress, College of Medicine of Florida State University, Tallahassee Memorial Healthcare, Department of Health, Leon County (FL), а також окрему подяку за допомогу в аналізі соціально-медичної ситуації в США професору В.І. Степаненку.

Список літератури

1. Короленко В.В. Реформування системи охорони здоров'я США: аналіз передумов, сутності реформи та перспектив для дерматологічної допомоги // Укр. наук.-мед. молодіж. журнал.— 2013.— № 4.— С. 5–8.
2. Степаненко В.І., Короленко В.В. Структура організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги у провідних країнах світу в аспекті перспектив реформування дерматовенерологічної служби в Україні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1.— С. 10–18.
3. Blumenthal D., Collins S.R. Health care coverage under the Affordable Care Act — a progress report // N. Engl. J. Med.— 2014.— Vol. 371 (3).— P. 275–281.
4. Gottlieb S. How ObamaCare Will Affect Your Doctor. Expect longer waits for appointments as physicians get pinched on reimbursements // The Wall Street J.— 2009.— <http://online.wsj.com/news/articles/SB124208383695408513> (Updated May 12, 2009).
5. Insuring America's Health: Principles and Recommendations, Institute of Medicine of the National Academies of Science, 2004.01.14.— Retrieved 2007–10–22.— <http://www.iom.edu/Reports/2004/Insuring-Americas-Health-Principles-and-Recommendations.aspx>.
6. Johnson A. Recession Swells Number of Uninsured to 50.7 Million // The Wall Street Journal.— 2010.— <http://online.wsj.com/news/articles/SB10001424052748704394704575496093363948142> Updated Sept. 17.— 2010.
7. Resneck J.S. Jr. An analysis of health system reform for dermatologists: elements and implications of the Patient Protection and Affordable Care Act // J. Am. Acad. Dermatol.— 2010.— Vol. 63 (4).— P. 706–715.
8. Syphilis Profiles, 2013 [електронний ресурс] // <http://www.cdc.gov/std/syphilis2013/syphilis-2014-all-profiles.pdf>.

В.В. Короленко

*Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ
Департамент здравоохранения Киевской областной государственной администрации, Київ*

Здравоохранение США глазами украинского дерматовенеролога — делегата программы «Открытый мир»

Проведен ретроспективний аналіз даних літератури та інтерв'ювання американських стейкхолдерів в області здравоохранения различных уровней.

Здравоохранение США в настоящее время претерпевает существенные изменения. Кроме реформы по расширению доступности медицинского страхования Б. Обамы, обсуждается вопрос предоставления системе здравоохранения единства, отсутствие которого заставляет сейчас брать слово «система» в кавычки. Речь идет о введении Национального медицинского страхования, поскольку реформа Б. Обамы не обеспечивает радикальных изменений в структуре системы здравоохранения США. В этой стране непосредственное участие государства в предоставлении услуг здравоохранения ограничено несколькими уязвимыми социальными группами (малоимущие и пожилые). Как правило, услуги страхования предоставляют частные компании. Закон Б. Обамы сохраняет существующий status quo, лишь устраняя некоторые провалы рынка за счет ужесточения требований к страховым компаниям и работодателей, а также создания рыночной площадки для торговли страховыми планами. Создание Национального медицинского страхования, вероятно, потребует изменения процентного соотношения врачей первичного звена и врачей-специалистов (сейчас 35 и 65 % соответственно).

Важны изменения, которые претерпевает американская дерматологическая помощь. Прогнозируется частая консолидация частных кабинетов в общие дерматологические клиники. Вектор медицинских услуг рискует сместиться от амбулаторной помощи в офисе к помощи на дому, что уменьшит долю хирургических вмешательств в практике дерматологов. Возможен отток врачебных кадров (особенно специалистов по микрографической хирургии Мооса и пластических хирургов) в соседнюю Мексику и страны Центральной Америки. В настоящее время недостаточно дерматологов, в частности, в штате Флорида — 139 вакансий, что вызывает обеспокоенность правительства.

Организация предоставления дерматологической и венерологической помощи в США, как одной из ведущих стран мира, требует всестороннего анализа с учетом позиции большинства представителей дерматовенерологического сообщества. Это будет способствовать оптимальному реформированию дерматовенерологической службы Украины в рамках общей реформы отечественной системы здравоохранения.

Ключевые слова: общественное здоровье, дерматовенерология, США, Флорида, «Открытый мир», Affordable Care Act.

V.V. Korolenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Department of Health of Kyiv Regional State Administration, Kyiv

US health care as seen by a Ukrainian dermatovenerologist, «Open world» program delegate

A retrospective analysis was conducted of the literature and interviews with American stakeholders in the health sector at various levels.

US Healthcare is currently undergoing significant changes. In addition to reforms to improve access to health insurance Barack Obama discussed the issue of providing health care system with unity, the lack of which makes us now take the word «system» in quotation marks. We are referring to the introduction of the National Health Insurance reform as Obama does not provide a radical change in the structure of the US health care system. In this country, the direct participation of the state in the provision of health services is limited to a number of vulnerable social groups (the poor and the elderly). As a rule, insurance services are provided by private companies. Obama's law retains the existing status quo, eliminating only some market failures due to more stringent requirements for insurance companies and employers, as well as creating a market for selling insurance plans. The creation of the National Health Insurance is likely to require changes in the ratio of primary care physicians and medical specialists (now it is 35 vs 65 %, respectively).

Changes which the US dermatological care is undergoing are important. Consolidation of private offices in common dermatological clinics is prognosed. Vector of aid may be shifted from outpatient care in the office to home care, which will reduce the proportion of surgical procedures in the practice of dermatology. Outflow of medical staff (especially Mohs surgeons and plastic surgeons) to neighboring Mexico and Central America will be possible. Currently there is a shortage of dermatologists, particularly in the state of Florida — 139 vacancies, which is a concern of the government.

Organization of dermatological and STI care in the United States as one of the leading countries requires a comprehensive analysis with consideration of the position of the majority of dermatologists and venereologists to facilitate optimum reforming of the Ukrainian dermatovenerological care within the overall reform of the national healthcare system.

Key words: public health, dermatovenerology, USA, Florida, «Open World», Affordable Care Act.

Дані про автора:

Короленко Володимир Васильович, к. мед. н.

04053, м. Київ, вул. Артема, 45

E-mail: info@estetmed.org

Імунобіотична терапія алергійного дерматиту

M. Kalliomäki, S. Salminen, H. Arvilommi, P. Kero, P. Koskinen, E. Isolauri
University of Turku and Turku University Hospital, Finland

Пробіотики в первинній профілактиці алергійних захворювань у рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні*

Алергія, що виявляється атопічним дерматитом (АД), алергійним ринітом (АР) та бронхіальною астмою (БА), є хронічною патологією, значення якої в економічно розвинених країнах зростає [1]. У міжнародне дослідження з астми та алергії у дитячому віці [2, 3] було включено 11 607 дітей з Фінляндії віком 13–14 років, у 10–20 % з них виявлено симптоми БА, у 15–23 % – АР, у 15–19 % – АД. Підтвердження оберненого зв'язку між інфекціями та алергією в ранньому віці знову викликало інтерес до гігієнічної теорії, запропонованої 10 років тому Strachan [4]. Поширення алергії, що спостерігається останнім часом, ймовірно, є результатом поліпшення гігієнічних умов та зменшення кількості осіб у сім'ях. Результати нещодавніх епідеміологічних досліджень свідчать як на користь цієї теорії [5–7], так і проти неї [8].

Можна припустити, що специфічні бактерії, які представляють коменсальну мікрофлору кишечника, відіграють важливішу роль у профілактиці алергійних захворювань (АЗ), ніж спорадичні інфекції. Шлунково-кишкова мікрофлора стимулює такі протиалергійні процеси:

- Th1-тип імунної відповіді;
- утворення трансформуючого фактора росту бета (TGF-β) [10, 11], що відіграє ключову роль у супресії Th2-індукованого алергійного запалення [12] та індукції оральної толерантності [13];
- продукцію IgA [14], основного компонента мукозального імунного захисту.

З огляду на це кишкова мікрофлора, імовірно, є основним постнатальним антагоністом загальної Th2-імунної відповіді у плода та новонародженого. Антагонізм між бактеріями та їхніми антигенами починається одразу після народження, життєздатні представники сформованої кишкової мікрофлори переважають кількісно. Таким чином, коменсальна мікрофлора травного каналу є найбільш раннім та вагомим стимулом для розвитку лімфоїдної тканини, асоційованої з кишечником.

Пробіотики становлять собою культуру потенційно корисних бактерій, що населяють кишечник здорової людини [15]. Однією з них є *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus GG*, Американська колекція типових культур 53103), яка продемонструвала безпечність застосування в ранньому віці та ефективність при алергійному запаленні [11] і харчовій алергії [16]. У подвійному сліпому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні з профілактики алергійних захворювань *Lactobacillus GG* було призначено вагітним у пренатальний період та їхнім дітям протягом 6 міс постнатального періоду.

Матеріали та методи

Учасники та дизайн дослідження

Єдиним критерієм включення в дослідження було АЗ у сімейному анамнезі, тобто один або більше з членів сім'ї (мати, батько, старші брати або сестри) мали АД, АР чи БА. Сім'ї перебували

* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2001.— Vol. 357 (9262).— P. 1076—1079.

на обліку в антенатальних клініках Турку (Фінляндія, 170 тис. населення) протягом лютого 1997 року – січня 1998 року з метою запобігання впливу місяця народження на atopічну сенсibiliзацію. Після визначення обсягу вибірки перед дослідженням 159 жінкам шляхом випадкового розподілу призначали по 2 капсули на добу плацебо (мікрокристалічна целюлоза) або 1×10^{10} КУО *Lactobacillus GG* (Valio LTD, Гельсінкі, Фінляндія) протягом 2–4 тиж до очікуваного терміну пологів. Після пологів жінки, які годували груддю, могли продовжувати прийом капсул. Також капсули призначали дітям, зокрема розчинених у воді вміст капсул давали ложкою. В обох випадках був однаковим вміст лактобацил у випорожненнях дітей [16]. Капсули, що містили плацебо і пробіотик, були однаковими на вигляд, запах і смак. Їх призначали на 6 міс постнатального періоду. Інформація про призначене лікування зберігалася в таємниці до збору даних та їх аналізу (березень 2000 року).

Діти перебували під спостереженням протягом неонатального періоду та проходили обстеження в педіатричному відділенні у віці 3, 6, 12, 18 і 24 міс. Ефективність лікування визначали за наявністю АЗ у дворічному віці. Оскільки хронічний рецидивний АД є головною ознакою алергії у перші роки життя [17], його розглядали як первинну кінцеву точку дослідження. Дітей було розподілено на дві групи: здорових та хворих на АД. Дослідження схвалив Етичний комітет Госпіталю університету Турку, а також санітарна служба Турку. Батьки дітей дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Хід дослідження

Лікар, який проводив фізикальне обстеження та виявляв алергію, не знав про вміст капсул до березня 2000 року, коли було зібрано та проаналізовано всі дані. Фізикальне дослідження охоплювало обстеження очей, вух, носа, шкіри, аускульту серця та легень, пальпацію живота, оцінку фізичного та психічного розвитку. Батьків дітей опитано стосовно наявності в дітей ознак і симптомів, що можуть пов'язані з АЗ: почервоніння, сухість, мокнуття, свербіж шкіри; почервоніння, виділення з очей і носа, розтирання очей і носа; кашель, свистяче дихання, задишка. Сенсibiliзацію до харчових та респіраторних алергенів виявляли за допомогою шкірних прик-тестів у віці 6, 12, 24 міс, а також оцінки вмісту антиген-специфічних IgE в пуповинній крові та крові у віці 3, 12 та 24 міс.

Діагноз АД встановлювався у разі свербіжу, залучення шкіри обличчя та/або розгинальних поверхонь, хронічного рецидивного перебігу

[17]. Останній критерій вважався позитивним, якщо в дитини симптоми АД спостерігалися протягом 1 місяця або довше перед візитом у віці 24 місяці та щонайменше перед одним з попередніх візитів. Тяжкість АД оцінювали з використанням індексу SCORAD [18]. AP було діагностовано, якщо в дитини більшість днів спостерігалися два або більше з таких симптомів: виділення з носа, закладеність носа, чхання, свербіж. Діагноз встановлювався за умови зв'язку в часі між появою симптомів AP та дією алергену, полегшення стану під впливом антигістамінної терапії та підтвердження сенсibiliзації (позитивний результат шкірного прик-тесту та/або радіоалергосорбентного аналізу). Діагноз БА встановлювали за алгоритмом Міжнародної педіатричної консенсусної групи з астми [19]. Підставами для діагностування БА були хронічний або рецидивний кашель у дитини, свистяче дихання і/або задишка, виключення інших діагнозів та ефективне антиастматичне лікування.

Рівні загального та специфічного IgE в сироватці крові на молочні та ячні білки, алергени кішки, кліщів домашнього пилу визначали за допомогою імуноаналізу Pharmacia CAP FEIA на автоматичному аналізаторі UniCAP 100 (Pharmacia and Upjohn, Упсала, Швеція) згідно з інструкцією виробника. Підвищеним вважався рівень IgE $> 0,35$ кОд/л. Шкірні прик-тести [20] проводили з антигенами молока, пшеничного та житнього борошна (у розведенні 1 : 10 з 0,9 % розчином натрію хлориду), з гліадином (у розведенні 1 : 1 000 з 0,9 % розчином натрію хлориду), алергенами банана, картоплі, моркви (всі три за допомогою прик-тесту), білків яйця, тріски, соєвих бобів, 6 місцевих трав, кішки, собаки, а також *Dermatophagoides pteronissinus* – Der p1 (ALK; Абелло, Данія) та латексу (*Stallergens*; Марсель, Франція).

Статистичний аналіз

Очікувана частота АД у групі плацебо становила 50 %. У кожній групі, до якої входили щонайменше 56 осіб, могло виявлятися зменшення частоти АЗ на 25 % з 5 % рівнем значущості та 80 % статистичною потужністю дослідження. Зазвичай розподіл даних наводився у вигляді 95 % довірчого інтервалу (ДІ) після логарифмічної трансформації. Дані груп порівнювалися за допомогою t-критерію Стюдента; критерій узгодженості Пірсона застосовувався для порівняння пропорцій між групами. Показники відносного ризику та кількості осіб, що потребували лікування, з 95 % ДІ застосовували для опису лікувального ефекту

Lactobacillus GG [21]. Відсоток дітей з АД (та 95 % ДІ) в обох групах обчислювався за формулами Гарднера та Альтмана [22]. Рівень загального IgE вважався високим, якщо перевищував середнє геометричне значення концентрації загального IgE плюс один показник (рівень) дитини без АД [23]. Статистично значущим вважали $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Початкові параметри та учасники дослідження

Початкові характеристики в групах плацебо та пробіотика були подібними (табл. 1).

Термін початку лікування (95 % ДІ) становив 26 (24–28) днів до очікуваної дати пологів. 132 з 159 жінок (83 %) закінчили дворічне дослідження. Критерієм виключення з дослідження була лише відсутність комплаєнсу (наприклад, сім'я не приїжджала на огляд), показники були порівнюваними в обох групах (рис. 1). У жодної з жінок не спостерігалися ознаки та симптоми АЗ до їх виключення з дослідження. Термін виключення з дослідження (95 % ДІ) та загальний термін грудного вигодовування були подібними в дітей, що отримували плацебо, – 2,7 (2,2–3,1) міс та 6,4 (5,4–7,5) міс відповідно – і тих, що отримували *Lactobacillus GG* – 3,0 (2,6–3,4) міс та 7,2 (6,4–8,1) міс відповідно ($p = 0,28$ та $p = 0,24$ відповідно).

АД та сенсibiliзація

АД діагностовано в 46 (35 %) зі 132 дітей віком 2 роки. У 6 з них також виявлено критерії, що відповідали діагнозу БА, в 1 – АР. Тривалість грудного вигодовування (95 % ДІ) у дітей з АД і без нього була подібною – 7,0 (5,8–8,2) міс та 6,7 (5,9–7,5) міс відповідно ($p = 0,65$). У дітей з АД середнє геометричне значення (95 % ДІ) віку дебюту симптомів становило 4,9 (3,9–6,2) міс, об'єктивна оцінка з використанням індексу SCORAD у 24 міс – 10,2 (9,3–11,2). Сироваткова концентрація загального IgE була вищою в дітей з АД порівняно зі здоровими віком 12 та 24 міс ($p = 0,009$ та $p = 0,02$ відповідно, даних не наведено). Також у дітей з АД у віці 12 та 24 міс частіше реєструвалися позитивні результати шкірних прик-тестів з найпоширенішими алергенами навколишнього середовища ($p = 0,03$ та $p = 0,01$ відповідно, даних не наведено), водночас частота виявлення підвищеної концентрації антиген-специфічних IgE в сироватці крові у групах майже не відрізнялася ($p = 0,22$ та $p = 0,31$ відповідно, даних не наведено). Позитивні результати найчастіше реєструвалися щодо алергенів яєць та коров'ячого молока.

Таблиця 1. Дані сімейного анамнезу та показники при народженні

Показник	Група плацебо (n = 82)	Група <i>Lactobacillus GG</i> (n = 77)
Дані сімейного анамнезу		
Алергійні захворювання у матері	63 (77 %)	55 (71 %)
АД у членів сім'ї	35 (43 %)	31 (40 %)
АЗ у братів та сестер	30 (37 %)	26 (34 %)
Батьки, які курять	17 (21 %)	9 (12 %)
Домашні тварини з шерстю	9 (11 %)	16 (21 %)
Параметри при народженні		
Термін гестації	39 (1,4 %)	39 (1,4 %)
Хлопчики	43 (52 %)	49 (64 %)
Рівень IgE в пуповинній крові*	19/63 (30 %)	21/53 (40 %)
Маса тіла, г	3 612 (466)	3 631 (483)
Окружність голови, см	35 (1,4)	35 (1,4)

Примітка. *Кількість новонароджених, у яких виявили загальний IgE в пуповинній крові (поріг визначення – 0,5 КОД/л).



Рис. 1. Учасники дослідження

Ефекти пробіотиків

Частота розвитку АД удвічі зменшилася в дітей, яким було призначено пробіотик, порівняно з дітьми, що отримували плацебо, – 15 (23 %) з 64 та 31 (46 %) з 68 відповідно ($p = 0,008$); віднос-

Частка дітей у віці 2 років з АД (%)

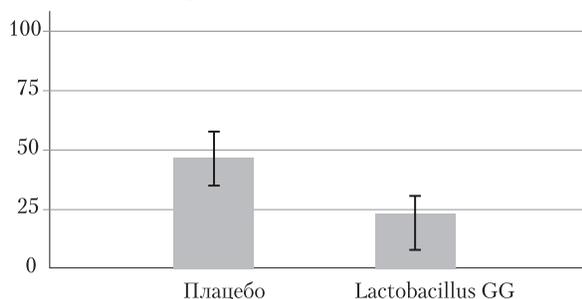


Рис. 2. Ефективність застосування *Lactobacillus GG* при алергійних захворюваннях (95 % ДІ)

ний ризик (95 % ДІ) 0,51 (0,32–0,84; рис. 2). Лікування потребували 4,5 дітей (2,6–15,6). У дітей з АД середнє геометричне значення індексу SCORAD (95 % ДІ) у віці 24 міс у групі плацебо становило 10,4 (9,3–11,6), у групі *Lactobacillus GG* ($p = 0,60$) – 9,8 (8,2–11,8).

Більшість матерів у групах плацебо та пробіотика давали дітям капсули – 39 (57 %) із 68 та 36 (56 %) із 64 відповідно ($p = 0,90$). Профілактичний ефект не залежав від шляху введення пробіотика. У групі *Lactobacillus GG*

Таблиця 2. Рівні загального IgE, антиген-специфічного IgE та результати шкірних прик-тестів у досліджуваних дітей

Показник	Група плацебо (n = 68)	Група <i>Lactobacillus GG</i> (n = 64)	p
Загальний IgE, кОд/л*			
3 міс	3,0 (2,4–3,7)	3,1 (2,5–4,0)	0,79#
12 міс	9,7 (7,0–13,4)	11,2 (8,0–15,7)	0,55#
24 міс	32,7 (22,6–47,3)	31,3 (22,8–43,0)	0,85#
Підвищення рівня антиген-специфічного IgE**			
3 міс	2/66 (3 %)	2/58 (3 %)	0,90•
12 міс	15/66 (23%)	16/62 (26%)	0,68•
24 міс	16/64 (25 %)	17/62 (27 %)	0,76•
Шкірні прик-тести***			
6 міс	7 (10 %)	11 (17 %)	0,25•
12 міс	12 (18 %)	17/63 (27 %)	0,20•
24 міс	9/65 (14 %)	11/61 (18 %)	0,52•

Примітка. *Середнє геометричне значення (95 % ДІ); **кількість осіб з підвищеним рівнем щонайменше одного виду антиген-специфічних IgE, виявленим за допомогою радіоалергосорбентного тесту; ***кількість дітей з позитивним результатом щонайменше одного зі шкірних прик-тестів; # з використанням t-критерію Стьюдента або логарифмічно трансформовані дані; • з використанням χ^2 -критерію Пірсона.

АД діагностовано в 9 (25 %) з 36 дітей, що приймали пробіотик, та в 6 (21 %) з 28 дітей, які перебували на грудному вигодовуванні і отримували пробіотик з материнським молоком ($p = 0,74$). Концентрація загального IgE, частота підвищення рівня антиген-специфічного IgE, а також позитивні результати шкірних прик-тестів були подібними в групі плацебо та групі пробіотика (табл. 2).

Підвищений рівень загального IgE ($> 93,3$ кОд/л) у віці 2 роки спостерігався в 11 (18 %) з 61 дитини в групі, що отримувала пробіотик, та в 17 (27 %) з 63 дітей групи плацебо ($p = 0,23$).

Висновки

Очікувано продемонстровано, що специфічні мікроорганізми можуть запобігати розвитку АЗ. Отримані дані сприятимуть розробленню стратегії боротьби з алергією, пандемія якої уражує майже половину населення розвинених країн світу [1].

Принцип застосування пробіотиків для первинної профілактики АЗ полягає у зменшенні проникності кишкової стінки (виявляється в дітей з АД та харчовою алергією) [25]. Пробіотики також підвищують специфічну IgA-відповідь у кишечнику [24], яка часто порушується при харчовій алергії у дітей [26]. Ці препарати також сприяють підтриманню бар'єрної функції кишечника, відновлюють нормальну мікроекологію в кишках [15], нівелюють порушення при алергії [27]. Деякі пробіотики зменшують зміни, спричинені алергійним запаленням *in vitro* та *in vivo* [11, 16, 28]. Ефективність застосування пробіотиків для профілактики алергії підтверджується результатами досліджень [11, 29], які демонструють, що пероральне призначення *Lactobacillus GG* підвищує продукцію TGF та IL-10 *in vivo*. Дані клінічних та експериментальних досліджень [12, 30] свідчать про важливу роль цих протизапальних цитокінів у профілактиці АЗ, можливо, важливішу порівняно з індукторами Th1. Специфічні штами індигенної кишкової мікрофлори значно впливають на фізіологічні та імунологічні можливості організму людини.

Стерильний при народженні травний канал людини протягом перших місяців життя послідовно колонізується до встановлення постійного складу індигенної кишкової мікрофлори [15]. Водночас у новонароджених зі схильністю до алергії переважає Th2-ланка імунної відповіді, а в подальшому розвивається АЗ [31]. Про головну роль у цьому процесі індигенної кишкової мікрофлори свідчить те, що зменшення співвідношення біфідобактерій і клостридій у складі

кишкової мікрофлори в ранньому віці передують формуванню схильності до атопії та розвитку АЗ [32]. Харчові алергени також значно пошкоджують травний канал новонароджених. Результати досліджень на тваринах демонструють, що ці антигени здатні спричинювати алергійний тип імунної відповіді на мукозальному та системному рівнях [33]. Тому лікування алергії потрібно проводити в ранньому дитячому віці, і насамперед спрямовувати його на боротьбу з харчовими алергенами. Пробиотики не лише скорочують термін лікування, а й зменшують кількість харчових алергенів завдяки розщепленню та перетворенню макромолекул [34]. Такий процес розщеплення антигенів необхідний для розвитку толерантності до харчових алергенів [35].

Простежується помітний збіг концентрацій загального IgE у дітей з алергією та здорових [36]; транзиторне безсимптомне підвищення рівнів

антиген-специфічних IgE може виявлятися у здорових дітей з частотою до 80 % у перших 5 років життя [37]. Також у неонатальний період спостерігається транзиторне підвищення рівнів цитокінів, що сприяють утворенню IgE-антитіл, у дітей, в яких у майбутньому не розвивається АЗ, однак цього не виявляють у тих, хто в подальшому хворіє на АЗ. Частота розвитку АД у групі плацебо у віці 2 роки була в межах значень, про які повідомляли Bergmann та співавт. [38]. Через природний шлях розвитку IgE-антитіл і респіраторних АЗ [36–39] на сьогодні неможливо встановити частоту інших АЗ, а також вплив на їхній перебіг пробіотиків (якщо такий є).

Як свідчать результати досліджень, кишкова мікрофлора має унікальні, багато в чому нез'ясовані ендogenous імуномодулювальні властивості. Саме вони є незамінними в боротьбі з алергією, а можливо, й з іншими імунологічними захворюваннями.

M. Kalliomäki¹, S. Salminen¹, T. Poussa², H. Arvilommi³, E. Isolauri¹

¹University of Turku and Turku University Hospital, Finland

²STAT-Consulting, Tampere, Turku

³National Public Health Institute, Turku

Пробиотики та профілактика алергійних захворювань: спостереження за пацієнтами 4-річного віку в рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні*

Підвищення рівня гігієни та обмеження контакту з мікроорганізмами в ранньому віці асоціюється з підвищеним ризиком розвитку алергійних захворювань (АЗ). Гігієнічну теорію доповнює твердження, що склад мікрофлори, який колонізує кишечник дитини в ранньому віці, є вирішальним для формування імунної системи [1]. Пробиотики забезпечують мікробний стимулювальний вплив завдяки вмісту культур корисних живих бактерій, притаманних для здорового кишечника дітей [1]. Результати рандомізованого подвійного сліпого

плацебоконтрольованого дослідження [2] продемонстрували, що призначення пробіотиків (*Lactobacillus rhamnosus* штаму GG; ATCC 53103) в перинатальний період удвічі зменшує частоту розвитку атопічного дерматиту (АД) в дітей групи підвищеного ризику протягом перших 2 років життя.

Для з'ясування профілактичного ефекту пробіотиків у старшому віці проведено повторне дослідження когорти дітей віком 4 роки. 159 вагітним шляхом випадкового розподілу було призначено по 2 капсули плацебо (мікрокристалічна

* Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2003.— Vol. 361, N 9372.— P. 1869—1871.

Таблиця. Результати прик-тесту в досліджуваних дітей

Антиген	Група плацебо, n	Група пробіотика, n
Харчові алергени		
Арахіс	1	1
Тріска	1	0
Антигени навколишнього середовища		
Кішки	6	2
Вільха	3	5
Береза	3	4
Собаки	1	2
Місцеві трави	1	0

целюлоза) або 1×10^{10} КУО *Lactobacillus GG* (Valio, Гельсінкі, Фінляндія) на добу за 4 тиж до очікуваного терміну пологів. Пацієнтки продовжували приймати капсули протягом 6 міс після пологів. Таким чином у період грудного вигодовування і мати, і дитина отримували препарат.

Усіх 132 (83 %) зі 159 дітей, які закінчили дослідження у 2-річному віці, було запрошено взяти участь у дослідженні в 4-річному віці. Лист-запрошення містив опитувальник щодо можливих симптомів алергії, а також препаратів, що застосовувалися протягом попередніх 2 років. Діагноз АД, що встановлював лікар, який не знав про призначений пацієнтові препарат, ґрунтувався на даних опитувальника та клінічного обстеження (огляд очей, вух, носа та шкіри, аускультация серця і легень, пальпація живота, оцінка розвитку). АД діагностовано в разі виявлення в дитини екзематозних уражень шкіри, що супроводжувалися свербіжем, мали типову локалізацію, рецидивного або хронічного перебігу протягом останніх 12 міс. Підставами діагнозу алергійного риніту (АР) були виділення з носа, його закладеність, чхання, а також свербіж, що виникали після контакту з алергеном. Діагноз бронхіальної астми (БА) встановлено у випадках хронічного або періодичного кашлю, задишки, відчуття браку повітря, що потребує регулярного застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС).

100 дітям зі 107 учасників дослідження у віці 4 роки проводили шкірні прик-тести з алергенами молока, яєць, пшеничного борошна (у розведенні 1 : 10 в 0,9 % розчині натрію хлориду), з гліадином (у розведенні 1 : 1 000 в 0,9 % розчині натрію хлориду), з алергенами тріски, соєвих бобів, лісового горіха, арахісу, берези, полину,

вільхи, 6 місцевих трав, кішки, собаки, а також *Dermatophagoides pteronissimus* – Der p1 (ALK, Абелло, Данія), латексу (Stallergenes, Марсель, Франція) [2]. Результат тесту вважався позитивним, якщо діаметр папули становив ≥ 3 мм у відповідь на вплив будь-якого з алергенів за наявності належного позитивного (10 г/л гістаміну гідрохлориду) та негативного (розчинник) контролю. Під час попереднього спостереження проводили подвійну сліпу плацебоконтрольовану провокаційну пробу з білком коров'ячого молока, якщо симптоми, клінічні ознаки або результати шкірних прик-тестів свідчили про алергію до нього. В разі підозри збереження алергії до білка коров'ячого молока таку пробу виконували повторно.

Оцінювали також концентрацію азоту оксиду у видихуваному повітрі як маркер бронхіального запалення. Видихуване повітря разом з так званим мертвим простором збирали у ємності [3]. Концентрацію азоту оксиду визначали не пізніше ніж через 4 год за допомогою гемілюмінесцентного аналізатора Sievers 280 (США). Вміст азоту оксиду у видихуваному повітрі здорових дітей в середньому становив 10,1 ppb (часток на млрд; інтервал 7,3–18,2). В обстеженні взяли участь 80 дітей. Оскільки концентрація азоту оксиду у видихуваному повітрі збільшується при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ) та зменшується у разі інгаляції ГКС, 4 дітям з БА та 19 обстеженим з ознаками ГРВІ це дослідження не проводили. Таким чином, досліджено концентрацію азоту оксиду у видихуваному повітрі у 32 дітей, що в попередньому дослідженні отримували плацебо, та у 25 дітей, які отримували пробіотик.

Відмінності оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або χ^2 -критерію Пірсона. Обстеження в 4-річному віці пройшли 54 з 68 дітей, що отримували плацебо, та 53 з 64 дітей, яким було призначено *Lactobacillus*. АД діагностовано в 14 з 53 дітей групи *Lactobacillus*, у групі плацебо – у 25 з 54 обстежених (відносний ризик (ВР) 0,57; 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,33–0,97). У 5 дітей групи плацебо та 10 дітей групи пробіотика розвинувся сезонний АР (САР; $p = 0,15$), в 1 та 3 випадках відповідно – БА ($p = 0,30$).

Середній вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі був вищим у групі плацебо (14,5 ppb; 95 % ДІ 12,0–17,1) порівняно з групою пробіотика (10,8 ppb; 8,6–13,0; $p = 0,03$). Така тенденція спостерігалася і у випадку виключення з дослідження 20 дітей, що перенесли ГРВІ в попередніх 3 тиж, але не мали клінічних виявів захворювання на момент обстеження: 13,8 ppb (10,3–17,3) та 10,3 ppb (8,0–12,6) відповідно

($p = 0,09$). Зі 100 дітей, яким виконували шкірний прик-тест, у 9 з групи плацебо (50) та 10 з групи пробіотика (50) результати були позитивними ($p = 0,80$); у 5 дітей кожної з груп результати були позитивними на кілька алергенів (таблиця).

Алергію до білка коров'ячого молока діагностовано за допомогою попередньої подвійної сліпої плацебоконтрольованої провокаційної проби в 6 з 54 дітей групи плацебо та в 11 з 53 обстежених групи пробіотика ($p = 0,17$); у 2 дітей кожної з груп ($p = 0,98$) симптоми збереглися до 4-річного віку.

Як свідчать результати дослідження, профілактичний ефект пробіотиків (*Lactobacillus GG*) щодо розвитку АД в дітей зберігається до 4-річного віку. Однак у цьому віці неможливо оцінити вплив пробіотиків на розвиток респіраторної алергії, оскільки вона найчастіше дебютує у старшому віці [4]. Незважаючи на те, що кількість дітей з АР та БА у групах не відрізнялася, реєструвалася істотно вища концентрація азоту оксиду у видихуваному повітрі в групі плацебо порівняно з групою пробіотика, що може бути пов'язано з гіподіагностикою субклінічних випадків респіраторної алергії у групі плацебо [3].

Імунологічним підґрунтям гігієнічної гіпотези є антагоністична взаємодія між Т-хелперами (Th)

при типах імунної відповіді Th1 і Th2 [1]. Сукупний склад біфідум-бактеріальної мікрофлори може мати вирішальне значення в несприйнятливості людини до АЗ; у дітей з пізнішим формуванням специфічних IgE-антитіл у випорожненнях виявляється більша кількість клостридій і менша — біфідобактерій [1]. Специфічні штами лактобацил, зокрема і *Lactobacillus GG*, стимулюють утворення протизапального ІЛ-10 і трансформуючого фактора росту бета (TGF- β), що, ймовірно, і пояснює зниження ризику розвитку АД, оскільки концентрація антиген-специфічних IgE у дітей 4-річного віку не зменшувалася. Насправді здатність кишкової мікробіоти стимулювати утворення цитокінів є штамоспецифічною [1]. Виявлений IgE-незалежний захисний ефект бактеріальних компонентів щодо АЗ може бути зумовлений активацією природженої імунної системи через еволюційно старші патерн-розпізнавальні рецептори [5].

Таким чином, в основі гетерогенних виявів алергії лежать певні причини та патогенетичні механізми. Імунологічні ефекти різних штамів пробіотиків варіюють навіть у межах одного виду [1]. Подальші дослідження мають бути спрямовані на виявлення нових потенційно ефективних штамів пробіотиків для комбінованого застосування в боротьбі з АЗ.

M. Kalliomaki¹, S. Salminen², T. Poussa³, E. Isolauri¹

¹University of Turku and Turku University Hospital, Finland

²Functional Foods Forum, University of Turku, Finland

³STAT Consulting, Tampere, Finland

Застосування пробіотиків у перших 7 років життя: зниження кумулятивного ризику розвитку atopічного дерматиту в рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні*

Природний імунітет є основною лінією захисту проти патогенів та функціонує як мікробний сенсор. Слизова оболонка травного каналу розпізнає молекулярні патерни патоген-

них і непатогенних (коменсальних) мікроорганізмів. Toll-like-рецептори (TLRs) діють як трансмембранні сигнальні рецептори, активація їх під впливом патогена запускає сигнальні

* Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial // J. Allergy Clin. Immunol.— 2007.— Vol. 119 (4).— P. 1019—1021.

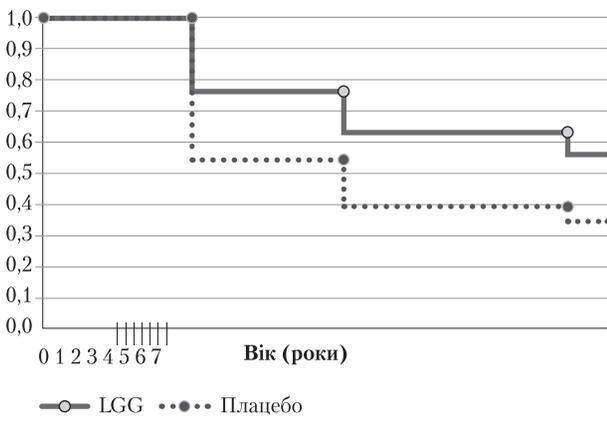


Рисунок. Криві Каплана—Майєра у дітей без екземи у віці 2, 4 та 7 років у групі, що отримувала *Lactobacillus GG* (n = 64) та плацебо (n = 68) (p = 0,008 за логарифмічним ранговим критерієм)

шляхи, внаслідок чого продукуються запальні цитокіни. Коменсальна мікрофлора здорового кишечника завдяки певним механізмам здатна пригнічувати ці сигнальні каскади. Розпізнавання коменсальної кишкової мікробіоти TLRs — обов’язкова умова підтримання гомеостазу кишок та профілактики алергійного запалення [1, 2]. Можна зробити висновок, що контроль запальної відповіді з використанням непатогенних стимулів на ранніх критичних стадіях розвитку захворювання може мати тривалий сприятливий ефект на стан здоров’я. На підтвердження кишкової мікробіотичної гіпотези розвитку алергійних захворювань (АЗ) [3] нещодавно продемонстровано, що пробіотики в перинатальному періоді суттєво зменшують частоту розвитку екземи в дітей групи ризику віком 2 та 4 роки [4, 5].

Для оцінки кумулятивного ефекту пробіотиків у перших 7 років життя проведено повторне дослідження тієї ж когорти дітей у віці 7 років. Дизайн дослідження описано окремо [4]. 159 жінок було рандомізовано у дві групи: в першій пацієнти отримували по 2 капсули на добу плацебо (мікрокристалічна целюлоза), у другій — 1×10^{10} КУО *Lactobacillus rhamnosus* штам GG (ATCC 53103; Valio Ltd; Гельсінкі, Фінляндія) за 4 тиж до очікуваного терміну пологів. Після пологів прийом капсул тривав ще 6 міс. 132 (83 %) зі 159 дітей, що закінчили дослідження у віці 2 роки, було запрошено взяти участь у дослідженні у 7 років. Лист-запрошення містив опитувальник щодо симптомів алергії та медичних препаратів, які застосовувалися протягом попередніх 3 міс. Діагноз встановлювали лише на підставі даних опитувальника та клінічного обстеження. Екзему діагностовано в разі виявлення екзематозних уражень шкіри зі свербіжем типо-

вої локалізації та рецидивного або хронічного перебігу протягом останніх 12 міс. Підставами для діагнозу алергійного риніту (АР) були виділення з носа, його закладеність, чхання та свербіж унаслідок впливу алергену та розвитку сенсибілізації. Бронхіальну астму (БА) діагностували в дітей, які отримували лікування проти-астматичними препаратами коштом Інституту соціального страхування Фінляндії. Шкірні прик-тести з алергенами коров’ячого молока, білка яєць, пшеничного борошна (у розведенні 1 : 10 з 0,9 % розчином натрію хлориду), з гліадином (у розведенні 1 : 1000 з 0,9 % розчином натрію хлориду), алергенами тріски, соєвих бобів, лісового горіха, арахісу, берези, полину, вільхи, 6 місцевих трав, кішки, собаки, а також Der p1 *Dermatophagoides pteronissinus* (ALK-Abello, Хоршольм, Данія), латексу (Stallergens, Марсель, Франція) проведено за описаною схемою [4]. Тест вважався позитивним, якщо розмір папули становив ≥ 3 мм у разі належної реакції з позитивним контролем (10 мг/мл гістаміну дигідрохлорид; ALK-Abello) та відсутності відповіді з негативним контролем (розчинник, ALK-Abello).

Частота розвитку АЗ у групах пробіотика та плацебо була порівнюваною, з використанням встановленого відносного ризику. Для порівняння пропорцій застосовувався χ^2 -критерій Пірсона. Частку дітей без екземи у віці 2, 4 та 7 років наводили у вигляді кривих Каплана—Майєра. Криві порівнювали з використанням логрангового критерію. Для порівняння груп щодо діагнозу екземи застосовувався метод регресії Кокса. У цих дослідженнях взяли участь діти, які закінчили дослідження у віці 2 роки (n = 132). Пацієнти, достроково виключені з дослідження без екземи, отримували лікування як цензуровані. Результати наведено у вигляді відношення ризиків з 95 % довірчим інтервалом (ДІ).

Спостереження у віці 7 років закінчили 116 (73 %) зі 159 дітей: 62 (76 %) — з групи плацебо (82), 53 (69 %) — з групи пробіотика (77). Кумулятивний ризик розвитку АД у перших 7 років життя був істотно нижчим у дітей, що отримували *Lactobacillus GG*, порівняно з дітьми групи плацебо (42,6 та 66,1 % відповідно, відносний ризик (ВР) — 0,64, 95 % ДІ — 0,45—0,92) серед дітей, що закінчили дослідження. Регресія Кокса засвідчила, що ризик розвитку екземи був істотно нижчим у групі пробіотика, ніж у групі плацебо (відношення ризиків 0,58, 95 % ДІ — 0,35—0,94; p = 0,027). Частку дітей без екземи у віці 2, 4 та 7 років відображено на рисунку. Позитивні результати шкірних прик-тестів виявлено у 35 (32 %) зі 109 дітей. Загальна частота у групах плацебо та пробіотика була порівнюваною (від-

повідно 19 (33 %) із 57 дітей та 16 (31 %) із 52 обстежених, ВР — 0,92, 95 % ДІ — 0,53–1,6). У більшості дітей (23 (66 %) з 35) зареєстровано реакцію щонайменше на два різних алергени. Найчастіше позитивною була реакція за результатами прик-тестів на алергени берези (18/35), кішки (17/35), вільхи (16/35) та місцевих трав (11/35). АР виявлявся у 17 (15%) зі 116 дітей (6 та 12 з груп плацебо і пробіотика відповідно; ВР — 2,30; 95 % ДІ — 0,93–5,70). БА діагностовано в 12 (10 %) зі 116 обстежених (3 та 9 у групах плацебо і пробіотика відповідно, ВР — 3,44, 95 % ДІ — 0,98–12,1).

Результати дослідження демонструють, що загальний ризик розвитку екземи в перших 7 років життя значно менший у дітей, які отримували *Lactobacillus GG*. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень [4, 5]. Простежувалася тенденція до більшого поширення АР і БА в групі пробіотика, що потребує подальших досліджень в іншій популяції та з іншими штамами пробіотика, розроблених з метою ретельного вивчення цього питання. Частота сенсibilізації у групах не відрізнялася, отже, превентивний ефект не є ІgЕ-опосередкованим.

Роль сенсibilізації у розвитку екземи в дітей залишається нез'ясованою. Сенсibilізація не є обов'язковою передумовою і єдиною причиною розвитку захворювання [6]. З огляду на це для опису патології шкіри в дослідженні вжито тер-

мін «екзема», а не «атопічний дерматит» згідно з доповненими рекомендаціями номенклатурного комітету ВООЗ [6]. Ми пропонуємо знову переглянути теорію розвитку екземи внаслідок порушення бар'єрної функції шкіри, що призводить до сенсibilізації до алергенів навколишнього середовища [7]. Дані нещодавніх досліджень продемонстрували, що дві мутації із втратою функції епідермального бар'єрного білка філагрину є основними чинниками розвитку атопічного дерматиту, що свідчить про важливу роль бар'єрної функції шкіри в профілактиці як екземи, так і сенсibilізації [8]. Це може стосуватися і бар'єрної функції кишечника. Раніше було продемонстровано, що при атопічному дерматиті збільшується проникність слизової оболонки кишок для алергенів [9]. Порушення складу кишкової мікрофлори — основного компонента кишкового мукозального бар'єра — передує розвитку алергійної сенсibilізації [3]. Водночас відновлення бар'єрної функції кишечника було метою призначення пробіотика, що може бути механістичним поясненням отриманих нами результатів. Наведено дані впливу пробіотиків на зменшення ризику розвитку екземи в ранньому дитячому віці. Подальші дослідження мають бути спрямовані на з'ясування механізмів дії пробіотиків, зокрема і з урахуванням нової теорії бар'єрної дисфункції, а також їхньої профілактичної дії щодо АЗ. □

Підготовлено до друку редакцією
«Українського журналу дерматології, венерології, косметології»

За матеріалами зарубіжних наукових видань

Новітні препарати для лікування неоперабельної та метастатичної меланоми

За матеріалами офіційного сайту The U.S. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) та Першого незалежного фармацевтичного бізнес-порталу (<http://pharma.net.ua>)

Американська адміністрація з лікарських засобів та продуктів харчування FDA проводить схвалення за прискореною процедурою препарату «Опдіво» (ніволумаб) — нового засобу для лікування неоперабельної та метастатичної меланоми. «Опдіво» діє шляхом інгібування білка PD-1, який блокує імунний захист від меланоми, що розвивається. Препарат призначений для пацієнтів, які раніше лікувалися іпілілумабом, або для тих, у кого меланома супроводжується експресією генної мутації BRAF V600. «Опдіво» є сьомим з нових засобів проти меланоми, схвалених FDA з 2011 року. Так, у 2011 році схвалено іпілілумаб, пегінтерферон альфа-2b, вемурафеніб, у 2013 році — дабрафеніб та траметиніб, у 2014 році — пембролізумаб.

Ефективність «Опдіво» продемонстровано у 120 учасників клінічних випробувань з неоперабельною або метастатичною меланою. У 32 від-

сотків пацієнтів, які отримували цей препарат, пухлини зменшувалися. Ефект тривав понад шість місяців приблизно в одній третині учасників.

Безпечність «Опдіво» оцінено в дослідженні, в якому взяли участь 268 пацієнтів, що отримували цей препарат, та 102 хворих, яким було призначено хіміотерапію. Найпоширеніші побічні ефекти препарату — алергійні висипання, свербіж, кашель, затримка рідини (набряк). Найбільш серйозні побічні ефекти — імуноопосередковані реакції легень, товстої кишки, печінки, нирок та ендокринних залоз.

Нинішнього року учасники світового фармацевтичного ринку можуть стати свідками переходу від обіцянок, підкріплених результатами клінічних досліджень, до боротьби на комерційній арені в сегменті інгібітора PD-1 — тобто препаратів «Опдіво» (Bristol-Myers Squibb) та «Кейтруда» (Merck & Co).

Протизапальні препарати для лікування алопеції

За матеріалами статті D. Castellana, R. Paus, M. Perez-Moreno. Macrophages Contribute to the Cyclic Activation of Adult Hair Follicle Stem Cells // PLoS Biol.—2014.— Vol. 12 (12).— e1002002.— doi:10.1371/journal.pbio.1002002

Європейські дослідники встановили, що протизапальні препарати можуть активізувати ріст волосся. Під час експериментів на мишах вчені з Іспанського національного онкологічного дослідного центру, Манчестерського та Мюнстерського університетів виявили, що у тварин, які отримують протизапальні препарати, починає відновлюватися пошкоджений волоссяний покрив на тілі.

У розвитку запальної реакції велику роль відіграють макрофаги — клітини імунної системи, здатні до активного захоплення та перетравлювання бактерій і загиблих клітин. Як з'ясували вчені, коли макрофаги, що оточують стовбурові клітини волоссяних фолікулів, гинуть у процесі життєдіяль-

ності, відбувається виділення сигнальних молекул Wnts. Введення мишам інгібітора Wnts, навпаки, сповільнило ріст шерсті у гризунів. Таким чином, молекули Wnts відіграють важливу роль у процесі активізації росту волосся.

На думку авторів, результати дослідження свідчать про важливість макрофагів як регуляторів регенеративних процесів у шкірі, що не пов'язано з їхньою первинною функцією фагоцитозу. Дослідники впевнені, що глибше розуміння механізму активізації стовбурових клітин волоссяних фолікулів макрофагами дасть змогу розробити нові технології відновлення волосся у людей з алопецією.

Теледерматоскопія — сучасний метод самоконтролю атипових невусів

За матеріалами статті Xinyuan Wu, Susan A. Oliveria, Sarah Yagerman, Lucy Chen, Jennifer DeFazio, Ralph Braun, Ashfaq A. Marghoob. Feasibility and Efficacy of Patient-Initiated Mobile Teledermoscopy for Short-term Monitoring of Clinically Atypical Nevi // JAMA Dermatol.— 2015.— doi:10.1001/jamadermatol.2014.3837

Фахівці Меморіального онкологічного центру Слоан-Кеттерінг (Нью-Йорк, США) та клініки Цюрихського університету (Швейцарія) у проспективному когортному дослідженні вивчили можливості, ефективність і сприйнятливості пацієнтами методу теледерматоскопії для моніторингу-самоконтролю атипових невусів за допомогою мобільного дерматоскопа, приєднаного до смартфона з фотокамерою. Дослідження повністю пройшли 29 хворих, у яких збігалися діагнози, встановлені лікарем у клініці, та встановлені за знімками, зробленими і надісланими пацієнтами електронною поштою. Діагностична відповідність офіс-

них оглядів і теледерматоскопічних результатів становила 0,87 (SE 0,13). Крім того, пацієнти під час анкетування повідомили про високу прихильність до теледерматоскопії для короткострокового моніторингу підозрілих невусів.

Результати показали, що використання теледерматоскопії для нетривалого моніторингу атипових родимок має діагностичну точність, що відповідає такій під час звичайного клінічного огляду. Цей метод добре сприймають пацієнти. Частина регулярних відвідувань лікаря може бути замінена самоконтролем хворого за допомогою мобільного теледерматоскопа.

Підготував В.В. Короленко
кандидат медичних наук

Вітиліго свідчить про ефективність лікування при меланомі та слугує прогнозом виживання

http://www.practiceupdate.com/News/6713/2/4/?elsca1=emc_enews_daily-digest&elsca2=email&elsca3=practiceupdate_dermatology&elsca4=dermatology&elsca5=newsletter&rid=OTgzMzM3NDYxNzkS1&lid=10332481

Розвиток вітиліго в пацієнтів з меланою під час імунотерапії може свідчити про поліпшення прогнозу виживання. Про це свідчать результати систематичного огляду та метааналізу 137 робіт з описом 5737 пацієнтів з III–IV стадією меланоми. Поява вітиліго спостерігалася у 3,4 % хворих на меланому

і була своєрідним маркером клінічної ефективності проведеного лікування та сприятливого клінічного результату. Вітиліго розвивається внаслідок «сильного антимеланомного імунітету». Розкриття механізмів індукції вітиліго в пацієнтів з меланою допоможе знайти ефективні підходи в лікуванні.

Новий тест визначає ранню меланому з метастатичним ризиком

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/1/175.full>

Майже в 75 % пацієнтів з меланою захворювання діагностується на його ранній стадії (стадія I або II). Однак сучасні методи діагностики не виявляють ступеня ризику метастазування на цій стадії, що дало б змогу значно зменшити смертність від меланоми та обходитися видаленням пухлини. Нещодавно показано, що за характером експресії гена 31 у хворих на меланому можна класифікувати пухлини з низьким і високим рівнями ризику метастазування. Показник 5-річного вижи-

вання без ознак захворювання був значно кращим у випадках низького ризику метастазування порівняно з високим (97 та 31 %). Новий генетичний метод дав змогу ідентифікувати метастази в 90 % пацієнтів на ранній стадії, тоді як звичайними методами виявити їх не вдавалося. Новий генетичний тест продемонстрував високу точність прогнозування і виявлення пацієнтів з високим ризиком метастазування, що сприятиме зменшенню смертності від меланоми.

FDA схвалила перший шкірний наповнювач для лікування рубців унаслідок акне

<http://www.medscape.com/viewarticle/837591>

Адміністрація з харчових та лікарських засобів (Food and Drug Administration – FDA) схвалила перший шкірний наповнювач (філер) для лікування рубців унаслідок акне, що є найпоширенішим захворюванням шкіри в США (40–50 млн осіб). Наповнювач Bellafill, розроблений корпорацією Suneva, призначений для лікування помірних і тяжких шрамів, що утворилися в результаті акне

на щоках в осіб після 21 року. Тривалий час пацієнтам, крім топічних гелів і лазерного опромінення, нічого не призначали, хоча рубці-постакне лишаються у 95 % випадках вугрів. Наповнювач Bellafill може бути альтернативою лазеротерапії, використання якої обмежується через високу вартість, болісність процедур і необхідність повторного лікування.

Використання гормональних контрацептивів пов'язане з раком мозку

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12535/abstract;jsessionid=E40FEF114F099EE039C80AD6C6F073EA.f01103>

Данські дослідники встановили зв'язок між використанням гормональних контрацептивів та підвищеним ризиком розвитку гліоми головного мозку в молодих жінок. Ризик виникнення раку головного мозку в молодих жінок, які тривалий час застосовували контрацептиви, зростає до 2 разів. Комбінація препаратів, що містять естроген і прогестаген, збільшувала ризик у 1,4 разу, використання препаратів з прогестероном – у 2,8 разу, препаратів обох типів – у 1,5 разу. Застосування гормональних контрацептивів менше ніж протягом 1 року збільшувало

ризик у 1,4 разу, протягом 5 або більше років – у 1,9 разу. В окремих дослідженнях виявлено зв'язок між ожирінням та збільшенням ризику виникнення гліоми мозку. В більш ранній роботі шведських авторів названо такі найбільш відомі ризики використання контрацептивів, як венозна тромбоемболія, артеріальний тромбоз і деякі види раку, зокрема і рак молочної залози та рак шийки матки. Комбіновані оральні контрацептиви є основним варіантом лікування для жінок, які страждають від тяжких менструальних кровотеч і дисменореї, а також гірсутизму та акне.

Підготувала К.В. Коляденко
кандидат медичних наук

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

— індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців); ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті;

— текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

— таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

— список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

— **три резюме** (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами, іменами й по батькові. **Резюме до статті**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше;

— поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;

— заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);

— додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна табли-

ця повинна мати заголовок і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно, вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСОК 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 глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

**01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
E-mail: 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)